

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

---

Школа Инженерная школа ядерных технологий

Направление подготовки (специальность) 03.04.02 «Физика»

Отделение школы (НОЦ) Отделение экспериментальной физики

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

Тема работы
<b>Композиционный материал на основе поликапролактона и гидроксипатита для 3D печати персонализированных остеостимулирующих скаффолдов</b>

УДК 620.22-419.8:678.5.067:60

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОБМ81	Акимченко Игорь Олегович		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИЯТШ, НОЦ Вейнберга	Твердохлебов Сергей Иванович	Кандидат физико- математических наук		

**КОНСУЛЬТАНТЫ:**

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения социально- гуманитарных наук	Кашук Ирина Вадимовна	Кандидат технических наук		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент отделения общетехнических дисциплин	Сечин Андрей Александрович	Кандидат технических наук		

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:**

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
03.04.02 «Физика»	Лидер Андрей Маркович	Доктор технических наук		

Томск – 2020 г.

## Планируемые результаты освоения

Код	Результат обучения	Требования ФГОС ВО, СУОС, критериев АИОР, и/или заинтересованных сторон
Общие по направлению подготовки (специальности)		
P1	Понимает необходимость самостоятельного обучения и повышения квалификации в течение всего периода профессиональной деятельности.	Требования ФГОС ВО (ОПК-1, ОПК-4), СУОС ТПУ (УК-5, УК- 6), Критерий 5 АИОР (п. 2.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P2	Способен эффективно работать самостоятельно в качестве члена команды по междисциплинарной тематике, быть лидером в команде, консультировать по вопросам проектирования научных исследований, а также быть готовым к педагогической деятельности.	Требования ФГОС ВО (ОПК-1, ОПК-2, ОПК-7, ПК-1, ПК- 6), СУОС ТПУ (УК -3), <i>CDIO Syllabus</i> ( 4.7), Критерий 5 АИОР (п. 2.4), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> ,
P3	Способен находить зарубежных и отечественных партнеров, владеет иностранным языком, позволяющим работать с зарубежными партнерами с учетом культурных, языковых и социально-экономических условий.	Требования ФГОС ВО (ОПК- 1, ОПК- 2, ОПК-7), СУОС ТПУ (УК-3, УК- 4, УК- 5), <i>CDIO Syllabus</i> ( 2.4, 3.3), Критерий 5 АИОР (п. 2.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> ,
P4	Проявляет понимание используемых методов, области их применения, вопросов безопасности и здравоохранения, юридических аспектов, ответственности за профессиональную деятельность и ее влияния на окружающую среду.	Требования ФГОС ВО (ОПК-1, ОПК -2 ), СУОС ТПУ (УК-5, УК- 6), <i>CDIO Syllabus</i> ( 4.1), Критерий 5 АИОР (п. 2.4), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P5	Способен обрабатывать, анализировать и обобщать научно-техническую информацию, передовой отечественный и зарубежный опыт в профессиональной деятельности, осуществлять презентацию научной деятельности.	Требования ФГОС ВО (ОПК- 5, ОПК- 6 , ПК-1, ПК-2, ПК-4, ПК-5, ПК-7), СУОС ТПУ (УК- 4, УК- 5, УК- 6), <i>CDIO Syllabus</i> ( 2.1, 2.3, 2.4), Критерий 5 АИОР (п. 4.1, 2.2., 2.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>

P6	Способен планировать проведение аналитических имитационных исследований по профессиональной деятельности с применением современных достижений науки и техники, передового отечественного и зарубежного опыта в области научных исследований, умеет критически оценивать полученные теоретические и экспериментальные данные и делает выводы, знает правовые основы в области интеллектуальной собственности.	Требования ФГОС ВО (ОПК-7, ПК-2, ПК-3, ПК-4, ПК-7), СУОС ТПУ (УК- 2, УК- 6), <i>CDIO Syllabus</i> (2.4), Критерий 5 АИОР (п. 1.1, 1.4, 1.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P7	Способен применять полученные знания для решения нечетко определенных задач, в нестандартных ситуациях, использует творческий подход для разработки новых оригинальных идей и методов исследования в области физики металлов, материаловедения и термообработки.	Требования ФГОС ВО ( ОПК-4, ОПК-5, ОПК-6,: ПК-2, ПК-5), СУОС ТПУ (УК- 1, УК- 4), <i>CDIO Syllabus</i> ( 2.1, 2.2, 2.3, 2.4), Критерий 5 АИОР (п. 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 1.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P8	Способен планировать и проводить фундаментальные исследования в проектах в области ядерно-физических исследований, взаимодействия излучения с веществом, а также модернизация современных и создание методов изучения механических, электрических, магнитных, тепловых свойств твердых тел и критически оценивать полученные результаты	Требования ФГОС ВО (ОПК-3,ОПК- 5, ОПК- 6,ОПК-7, ПК-2, ПК-3 ), СУОС ТПУ (УК- 1, УК- 2), <i>CDIO Syllabus</i> ( 4.4), Критерий 5 АИОР (п. 1.1., 1.2, 1.4, 1.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Школа Инженерная школа ядерных технологий

Направление подготовки 03.04.02 «Физика»

Отделение школы (НОЦ) Отделение экспериментальной физики

УТВЕРЖДАЮ:  
Руководитель ООП

\_\_\_\_\_  
(Подпись)      (Дата)      (Ф.И.О.)

### ЗАДАНИЕ

**на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

Магистерской диссертации
(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
ОБМ81	Акимченко Игорь Олегович

Тема работы:

<b>Композиционный материал на основе поликапролактона и гидроксиапатита для 3D печати персонализированных остеостимулирующих скаффолдов</b>	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	26.05.2020 г., №147-53/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:	08.06.2020 г.
--	---------------

### ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p><b>Исходные данные к работе</b></p> <p>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</p>	<p>Объектом разработки и исследования является биodeградируемый композит на основе поликапролактона и гидроксиапатита как материал для 3D печати ортопедических имплантатов, стимулирующих рост костной ткани. В качестве сырья для изготовления композита используется биodeградируемый биосовместимый полимер – поликапролактон и биоактивный минерал – гидроксиапатит.</p>
--	---

<p><b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b></p> <p>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Литературный обзор, включающий особенности использования биodeградируемых материалов в ортопедии;</li> <li>2. Разработка методики получения высоконаполненного композита (до 40% по весу);</li> <li>3. Получение композита по разработанной методике;</li> <li>4. Изготовление из полученного композита филамента для 3D печати;</li> <li>5. 3D печать опытных образцов;</li> <li>6. Исследование физико-механических свойств полученного композита;</li> <li>7. Дополнительные разделы: «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение», «Социальная ответственность».</li> </ol>
<p><b>Перечень графического материала</b></p> <p>(с точным указанием обязательных чертежей)</p>	
<p><b>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</b></p>	
<p><b>Раздел</b></p>	<p><b>Консультант</b></p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Кашук Ирина Вадимовна, доцент отделения социально-гуманитарных наук</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Сечин Андрей Александрович, ассистент отделения общетехнических дисциплин</p>
<p><b>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</b></p>	
<p><b>Литературный обзор</b></p>	

<p><b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b></p>	<p>26.02.2020 г.</p>
--	----------------------

**Задание выдал руководитель:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИЯТШ, НОЦ Вейнберга	Твердохлебов Сергей Иванович	Кандидат физико-математических наук		.

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОБМ81	Акимченко Игорь Олегович		.

# ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
ОБМ81	Акимченко Игорь Олегович

Школа	Инженерная школа ядерных технологий	Отделение школы (НОЦ)	Отделение экспериментальной физики
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	03.04.02 «Физика»

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Стоимость материальных ресурсов и специального оборудования определены в соответствии с рыночными ценами г. Томска Тарифные ставки исполнителей определены штатным расписанием НИ ТПУ
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Норма амортизационных отчислений на специальное оборудование
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Коэффициент отчислений на выплаты во внебюджетные фонды - 30%

## Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого потенциала инженерных решений (ИР)	Анализ конкурентоспособности SWOT-анализ
2. Формирование плана и графика разработки и внедрения ИР	Определение этапов работы; Определение трудоемкой работы; Разработка графики Ганта.
3. Составление бюджета инженерного проекта (ИП)	Расчет бюджетной стоимости НИ
4. Оценка ресурсной, финансовой, социальной, бюджетной эффективности ИР и потенциальных рисков	Интегральный финансовый показатель. Интегральный показатель ресурсоэффективности. Интегральный показатель эффективности

## Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)

1. Матрица SWOT
2. Карта оценки и сравнения конкурентоспособных технических решений
3. Календарный график проведения научных исследований

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Кашук Ирина Вадимовна	к.т.н. доцент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОБМ81	Акимченко Игорь Олегович		

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
ОБМ81	Акимченко Игорь Олегович

Школа	Инженерная школа ядерных технологий	Отделение (НОЦ)	Отделение экспериментальной физики
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	03.04.02 «Физика»

Тема ВКР:

**Композиционный материал на основе поликапролактона и гидроксиапатита для 3D печати персонализированных остеостимулирующих скаффолдов**

**Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:**

1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<p><i>Объектом исследования является биodeградируемый композит, как материал для трёхмерной печати остеoиндуктивных имплантатов.</i></p> <p><i>Исследовательская работа была проведена в Томском политехнической университете, НОЦ Б.П. Вейнберга, в Лаборатории плазменных гибридных систем. Каждое из помещений лаборатории имеет площадь более 35м².</i></p>
--	---

**Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:**

<p><b>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</li> <li>– организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</li> </ul>	<p><i>Ознакомление с нормативными документами: ГОСТ 12.1.005-88, Трудовой кодекс РФ, ГОСТ Р 56906-2016, ГОСТ 12.2.033-78, ГОСТ 12.2.032-78, СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03, СН 535-81, СН 181-70, ГОСТ 12.0.003-2015, СП 2.2.1.1312-03, СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03, ГОСТ 12.1.007-76, ГН 2.2.5.1313-03, СН 245-71, СП 52.13330.2011, ГОСТ 12.3.030-83, СП 60.13330.2012, ГОСТ 12.1.011-78 (СТ СЭВ 2775-80), ГОСТ 27574-87, ГОСТ 27654-88, ГОСТ 27651-88, ГОСТ 12.4.011-89, ГОСТ 12.1.004-91, ПНД Ф 12.13.1-03, ГОСТ 12.1.010-76, СанПиН 2.2.1/2.1.1.1200-03, ГОСТ 21029-75, ГОСТ 17366-80, ГОСТ 13950-91, ГОСТ 6247-79, ГОСТ 17.2.3.02-2014, ГОСТ Р 22.0.04-95, ГОСТ 12.4.009-83.</i></p>
<p><b>2. Производственная безопасность:</b></p> <p>2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов</p> <p>2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p><i>Вредные факторы: неблагоприятный микроклимат, недостаточная освещенность, вредные вещества, находящиеся в воздухе рабочей зоны.</i></p> <p><i>Опасные факторы: воздействие химических веществ на организм человека,</i></p>

	<i>пожаровзрывоопасность, повышенная температура поверхностей оборудования, материалов.</i>
<b>3. Экологическая безопасность:</b>	<i>Объект исследования не оказывает негативного воздействия на гидросферу и литосферу. Используемый в работе растворитель, ацетон, загрязняет атмосферный воздух и гидросферу. Ацетон имеет класс опасности – 4.</i>
<b>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</b>	<i>Наиболее вероятным ЧС на рабочем месте является возникновение пожара или взрыва</i>

<b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b>	
---	--

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент отделения общетехнических дисциплин	Сечин Андрей Александрович	к.т.н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОБМ81	Акимченко Игорь Олегович		



**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Инженерная школа ядерных технологий  
Направление подготовки 03.04.02 «Физика»  
Отделение экспериментальной физики  
Период выполнения: весенний семестр 2019/2020 учебного года

Форма представления работы:

<b>Магистерская диссертация</b>
(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

**КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН**  
**выполнения выпускной квалификационной работы**

Срок сдачи студентом выполненной работы:	08.06.2020 г.
--	---------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
23.04.2020	Аналитический обзор литературных источников	15
07.05.2020	Подбор материалов и методик	15
14.05.2020	Выполнение эксперимента по получению композиционных материалов и 3D печати опытных образцов	20
21.05.2020	Исследование физико-химических свойств и анализ полученных результатов	15
28.05.2020	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	15
28.05.2020	Социальная ответственность	15
28.05.2020	Заключение	5

Составил преподаватель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИЯТШ, НОЦ Вейнберга	Твердохлебов Сергей Иванович	Кандидат физико-математических наук		

**СОГЛАСОВАНО:**

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
03.04.02 «Физика»	Лидер Андрей Маркович	Доктор технических наук		

## РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа содержит 110 с., 12 рис., 19 таблиц, 59 источников, 1 прил.

Ключевые слова: поликапролактон, гидроксиапатит, аддитивные технологии, остеостимулирующий скаффолд, биоразлагаемый имплантат, биоразлагаемый композит.

Объектом исследования является: биоразлагаемый композиционный материал на основе поликапролактона и гидроксиапатита.

Цель работы – разработка метода изготовления высоконаполненного композиционного филамента на основе поликапролактона и гидроксиапатита для 3D печати персонализированных остеостимулирующих скаффолдов, а также исследование влияния дисперсного наполнителя гидроксиапатита на физико-химические свойства полимерной матрицы.

В процессе исследования была разработана методика получения биodeградируемого композита на основе поликапролактона и гидроксиапатита.

В результате проведенного исследования были получены биodeградируемые композиционные материалы с гомогенно распределенным гидроксиапатитом по матрице поликапролактона и с содержанием гидроксиапатита вплоть до 40 вес.%. На основе полученного композита был изготовлен филамент для 3D-печати и напечатаны трехмерные скаффолды.

Область применения: биodeградируемые композиционные материалы и изготовленные из них имплантаты в будущем могут быть использованы в ортопедии для лечения заболеваний опорно-двигательной системы.

Экономическая эффективность/значимость работы: использование биodeградируемых имплантатов потенциально позволит избежать затрат на повторные операции и реабилитацию пациентов.

## ABSTRACT

Graduation paper contains 110 p., 12 pic., 19 tables, 59 sources, 1 adj.

Key words: polycaprolactone, hydroxyapatite, additive technologies, osteostimulating scaffold, biodegradable implant, biodegradable composite.

The object of the study is polycaprolactone and hydroxyapatite based biodegradable composite material.

The purpose of the work is to develop a method for manufacturing a highly filled composite filament based on polycaprolactone and hydroxyapatite for 3D printing of personalized osteostimulating scaffolds, as well as to study the effect of dispersed hydroxyapatite filler on the physicochemical properties of the polymer matrix.

In the process of research, a technique was developed for producing a biodegradable composite based on polycaprolactone and hydroxyapatite.

As a result of the studies, biodegradable composite materials with a homogeneously distributed hydroxyapatite in the polycaprolactone matrix and with a hydroxyapatite content of up to 40 wt.% Were obtained. Based on the obtained composite material, a filament was made for 3D printing and printing.

Scope: biodegradable composite materials and implants made from them can be used in orthopedics for the treatment of diseases of the musculoskeletal system in the future.

Economic efficiency / significance of the work: the use of biodegradable implants will avoid the cost of repeated operations and rehabilitation of patients.

## Определения

В данной работе применены следующие термины с соответствующими определениями:

**Аддитивные технологии:** технологии послойного наращивания и синтеза объектов.

**Биодеградация:** процесс, при котором органические вещества разрушаются ферментами, вырабатываемыми живыми организмами.

**Биосовместимость:** способность материала встраиваться в организм пациента, не вызывать побочных клинических проявлений и индуцировать клеточный или тканевой ответ, необходимый для достижения оптимального терапевтического эффекта.

**Имплантаты:** медицинские устройства из одного или нескольких биоматериалов, предназначенные для полного или частичного размещения в организме в целях заместительной терапии.

**Скаффолд:** трехмерный каркас, который служит для формирования клеточного органа или его фрагмента.

**Филамент:** термопластичное сырье в виде нити для 3D-принтеров.

**Экструзия:** метод и процесс получения изделий из полимерных материалов путём продавливания расплава материала через формующее отверстие в экструдере.

## **Оглавление**

<b>Введение .....</b>	<b>16</b>
<b>1 Литературный обзор.....</b>	<b>20</b>
1.1 Структура кости.....	20
1.2 Остеостимулирующие скаффолды.....	21
1.3 Материалы для изготовления биорезорбируемых скаффолдов .....	24
1.3.1 Природные биополимеры .....	24
1.3.2 Синтетические полимеры .....	25
1.3.3 Фосфаты кальция .....	27
1.4 Биоактивный композиционный материал на основе PCL и фосфатов кальция .....	28
1.5 Композиционные остеостимулирующие скаффолды изготовленные методами 3D печати.....	29
1.5.1 Моделирование методом послойного наплавления (FDM).....	30
1.5.2 Скаффолды на основе PCL/ГАП изготовленные методом FDM 3D печати .....	31
<b>2 Материалы и методы .....</b>	<b>34</b>
<b>3 Экспериментальная часть.....</b>	<b>38</b>
<b>4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение     .....</b>	<b>48</b>
<b>Введение .....</b>	<b>48</b>
4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	49
4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования .....	49
4.1.2 Анализ конкурентных технических решений .....	50

4.1.3 SWOT-анализ.....	51
4.2 Планирование научно-исследовательских работ.....	53
4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования .....	53
4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения .....	55
4.3 Бюджет научно-технического исследования (НТИ).....	59
4.3.1 Расчет материальных затрат НТИ.....	59
4.3.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ.....	60
4.3.3 Основная и дополнительная заработная плата исполнителей темы .....	61
4.3.4 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления) .....	63
4.3.5 Накладные расходы .....	64
4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.....	65
4.4.1 Определение ресурсной эффективности исследования .....	65
4.4.2 Определение финансовой эффективности исследования.....	67
4.4.3 Определение эффективности вариантов исполнения работы ...	68
5 Социальная ответственность .....	71
Введение .....	71
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности.....	72
5.1.1 Специальные правовые нормы трудового законодательства ...	72
5.1.2 Эргономические требования к рабочей зоне.....	73
5.2 Производственная безопасность .....	74
5.2.1 Профессиональная социальная безопасность.....	74

5.2.2 Анализ вредных и опасных факторов, создаваемых объектом исследования.....	74
5.2.3 Анализ вредных и опасных факторов, возникающих в лаборатории при проведении исследований .....	75
5.2.4 Вредные факторы .....	77
5.2.5 Опасные факторы.....	80
5.3 Мероприятия по защите от действий опасных и вредных факторов .....	81
5.4 Экологическая безопасность .....	83
5.4.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду	83
5.4.2 Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду .....	84
5.4.3 Обоснование мероприятий по защите окружающей среды.....	85
5.5 Безопасность в чрезвычайных ситуациях .....	85
5.5.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований.....	85
5.5.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований .....	86
5.5.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС .....	86
5.6 Список нормативных документов.....	88
Заключение.....	91
Список публикаций .....	92
Список литературы .....	93
Приложение I .....	100

## **Введение**

Среди ключевых факторов приобретения инвалидности в мире, заболевания опорно-двигательного аппарата занимают второе место [1]. При этом, в силу различной формы приобретения (врожденные, в результате политравм, в результате осложнения других заболеваний), заболевания опорно-двигательного аппарата поражают население всех возрастных групп, от новорожденных, до пожилых. Наиболее распространенными приобретенными инвалидизирующими заболеваниями опорно-двигательного аппарата являются остеоартроз, переломы, вызванные охрупчиванием костной ткани вследствие остеопороза, политравмы и такие системные воспалительные заболевания, как ревматоидный артрит [2].

Ортопедия традиционно связана с разделом клинической медицины, изучающим повреждения опорно-двигательного аппарата (костей, суставов, мышц, связок, сухожилий), — с травматологией. Имманентно в состав ортопедии и травматологии входят такие дисциплины, как протезирование и имплантирование — комплексные медико-технические дисциплины на стыке медицины и техники, занимающиеся изготовлением и применением протезов, ортезов (корсетов, бандажей, аппаратов, специальной обуви и стелек) и имплантатов для восстановления утраченных форм, целостности и функций опорно-двигательной системы. Хирургическая реконструкция, трансплантация, имплантация и медикаментозная терапия на сегодняшний день являются ключевыми возможностями клинического лечения нарушений функциональности и целостности, вплоть до полной потери, костных тканей организма. Однако эти методы лечения имеют ряд недостатков и побочных эффектов, так при трансплантации возникает риск сопутствующих инфекций, отторжения имплантата в результате иммунной реакции организма, заболеваемости в результате трансплантации донорских тканей, передачи вирусных и прионных белков [3]. Имплантация искусственных материалов, среди которых в ортопедии и травматологии наибольшее распространение



получили металлы и их сплавы, нередко приводит к отторжению имплантата вследствие аллергических и иммунных реакций организма. Для решения этих проблем в современной ортопедии ведется поиск новых материалов и методов для создания имплантируемых изделий, способствующих сокращению сроков и повышению эффективности восстановления поврежденных костных тканей.

На данный момент традиционными принято считать имплантаты на основе титановых сплавов. Они хорошо себя зарекомендовали как с точки зрения прочности, так и с точки зрения биосовместимости. Однако одним из существенных недостатков является высокий модуль упругости имплантата по отношению к модулю упругости кости, в результате чего возникает явление ремоделирования кости, что приводит к её охрупчиванию, возникновению локального некроза костных тканей в области прилегания имплантата, «расшатыванию» имплантата в костном ложе и возникновению вторичных травм. Использование металлических имплантатов зачастую требует дополнительного операционного вмешательства для удаления из организма после окончания выполнения своей функции, в связи с чем возникает ряд рисков, таких как: заражение внутрибольничными инфекциями, технические сложности при удалении имплантата в результате его интеграции в костную ткань, миграция имплантата [4] и дополнительные финансовые расходы. При проведении магнитно-резонансной томографии металлические имплантаты вызывают артефакты визуализации исследуемого участка и затрудняют отслеживание регенерации костной ткани. Также в современной медицине, помимо металлических имплантатов, используются имплантаты на основе инертных полимеров: полиэфирэфиркетон, сверхвысокомолекулярный полиэтилен. Особенностью таких имплантатов является потеря формы при длительной эксплуатации и локальное истирание, приводящее к инкапсуляции мельчайших частиц полимера, впоследствии вызывающих некроз окружающих тканей. Одним из новейших направлений развития лечения нарушений целостности костной ткани стала разработка имплантатов на основе биорезорбируемых полимеров: полилактид, поликапролактон,

полигидроксibuтират, полигликолид. Наибольшее распространение благодаря доступности и универсальности получили полимеры синтетического и природного происхождения [5].

В последние несколько десятилетий инженерия костной ткани стала перспективным направлением для преодоления недостатков, связанных с традиционными методами остеосинтеза. В таком подходе используются два основных компонента: клетки и скаффолды. Костные скаффолды – это трёхмерные матричные каркасы, которые стимулируют прикрепление клеток и рост костной ткани на своей поверхности. При использовании для изготовления скаффолдов биорезорбируемых материалов в сочетании с биокерамиками можно получить биоактивный имплантат, который в конечном итоге способен полностью заместиться костной тканью. Для изготовления таких имплантатов хорошо себя зарекомендовали технологии 3D печати, которые позволяют создавать сложные по структуре скаффолды с точностью до десятков и единиц микронов [6]. Благодаря высокой точности печати, такие скаффолды обладают способностью учитывать структурные особенности поврежденной ткани и повторять морфологию костного дефекта. Таким образом, 3D печать является точным и относительно дешевым методом изготовления универсальных скаффолдов, имитирующих внеклеточный матрикс костной ткани [7].

Целью данной работы стала разработка биоактивного биodeградируемого композита на основе поликапролактона и гидроксиапатита, как материала для трёхмерной печати остеостимулирующих скаффолдов.

Задачи:

1. Разработать методику и получить композиционные материалы на основе PCL с высокой степенью наполнения ГАП (до 40% по весу);
2. Изготовить из полученных композитов филамент для 3D печати по технологии FDM;

3. Изготовить трёхмерные скаффолды с использованием полученного филамента с помощью технологии FDM;

4. Исследовать влияние массовой доли ГАП на физико-химические свойства полимерной матрицы.

Положение, выносимое на защиту:

1. Установлено, что при изготовлении композита методом смешения высокодисперсного порошка гидроксиапатита с раствором поликапролактона в шаровой мельнице, частицы гидроксиапатита гомогенно распределяются в полимерной матрице.

2. Изготовленные композиционные материалы обладают высокой химической стабильностью на всех технологических этапах переработки.

3. Изготовленные композиционные материалы обладают высокой термической стабильностью в диапазоне температур технологической переработки.

# 1 Литературный обзор

## 1.1 Структура кости

Костная ткань (рисунок 1.1) – это минерализованное вещество организма, состоящее из сложной иерархической многоуровневой структуры: макроструктура (губчатая и кортикальная кость), микроструктура (остеоны и одиночные трабекулы), субмикроструктура (ламеллы), наноструктура (фибриллярный коллаген) и субнаноструктура (минералы и молекулы коллагена) [8].



Рисунок 1.1 – Иерархическая структурная организация кости [8].

Органический компонент кости состоит из белков коллагена (преимущественно, коллагена типа I, ~90%) и неколлагеновых белков, таких как остеокальцин, остеопонтин и сиалопротеины костей. Неорганический компонент состоит в основном из ионов кальция и фосфата, которые формируют наноразмерные кристаллы гидроксиапатита [9,10]. При этом, кость является высокодинамичной тканью, в которой старая кость постоянно заменяется новой путем естественной резорбции и регенерации клетками костной ткани: остеокластами и остеобластами.

Взаимодействия между коллагеном, гидроксиапатитом и различными органическими и неорганическими компонентами кости приводят к ее структурной организации и типичным механическим свойствам (высокая прочность на сжатие и растяжение, высокая вязкость разрушения) [10].

Кортикальная пористость (в среднем 10–30%) обусловлена её внутрикортикальными каналами и промежутками, а трабекулярная пористость (30–90%) обусловлена межтрабекулярными пространствами костного мозга. При этом, пористость кости обратно пропорциональна её прочности и жесткости. Так, например, кортикальная пористость нижнечелюстного мыщелка составляет 3,53–3,98%, а трабекулярная пористость – 79,3%, тем самым обеспечивая структурированные механические свойства кости [11]. Механические свойства человеческой кости находятся в диапазоне 131–224 МПа для прочности на сжатие, 35–283 МПа для прочности на изгиб и имеют модуль Юнга 17–20 ГПа [12]. Как можно заметить, комбинация твердых наночастиц и эластичной полимерной матрицы обеспечивает превосходную гибкость и прочность натуральной кости, в связи с чем предпринимаются попытки имитировать природу путем производства материалов на основе синтетических полимеров и фосфатов кальция для замещения костных дефектов [13]. Скаффолды с прогнозируемыми сроками деградации, изготовленные из биорезорбируемых полимеров и минеральных биоактивных наполнителей, являются перспективной альтернативой ауто- и аллотрансплантации, а также имплантации биостабильных материалов.

## **1.2 Остеостимулирующие скаффолды**

Костный скаффолд выступает в качестве трехмерной остеокондуктивной опоры для формирования новой ткани. Он должен обладать особыми морфологическими и функциональными свойствами, которые способствуют адгезии, дифференцировке и пролиферации клеток, а также собственной механической целостности скаффолда для поддержания заранее спроектированной структуры, имитирующей живые ткани [14]. Разработка остеостимулирующих скаффолдов может способствовать естественному восстановлению поврежденных тканей, помогая в лечении дефектов кости, вызванных потерей костной ткани в результате заболевания

или травмы, и в тех случаях, когда традиционные методы лечения недостаточно эффективно решают проблему.

Однако конструкция высокопористых скаффолдов часто имеет решающее значение. Скаффолд должен обеспечивать микроструктурированное окружение для клеток, поддерживая их прикрепление, пролиферацию и дифференцировку в остеогенном направлении, предшествующих генезу новых тканей, а именно, выступать в роли синтетического временного внешнего матрикса [15,16]. Человеческое тело представляет собой сложную и чувствительную биологическую систему, и потребности в новых материалах для тканевой инженерии и регенеративной медицины, соответственно, многочисленны, разнообразны и чрезвычайно сложны [17]. Конструкция скаффолдов должна сочетать в себе несколько структурных и функциональных решений, которые достигаются путем выбора таких материалов, чтобы адаптировать характеристики имплантата к требованиям конкретной задачи.

Факторы, влияющие на конструкцию скаффолда, сложны и включают матричную архитектуру, размер пор, морфологию, свойства поверхности и время деградации [18]. Точный контроль архитектурных параметров скаффолда (например, геометрии пор, размера, взаимосвязанности, ориентации и ветвления) необходим для васкуляризации и максимизации диффузии питательных веществ [19], контроля роста и функционирования клеток [20], управления дифференцировкой [21], и имитации механических свойств регенерируемой ткани [22]. Таким образом, можно выдвинуть ряд требований к скаффолдам для замещения костной ткани:

- физико-химические свойства, макро- и микроструктура поверхности скаффолда должны стимулировать адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток в остеогенном направлении [23];
- геометрия и внутренняя структура с открытыми порами должна стимулировать вращение клеток, прорастание сосудов и продукцию специфичного для костных клеток матрикса [24];

- морфология поверхности и её физико-химические свойства должны стимулировать внутриклеточную передачу сигналов [25] и рекрутирование клеток;
- скаффолд должен быть изготовлен из материала с предсказуемой скоростью резорбции в условиях живого организма [26], а продукты его деградации должны быть не токсичными.

В этом контексте крайне важно выбрать подходящий материал, который удовлетворяет критериям, перечисленным выше. В последние годы несколько материалов были идентифицированы и испытаны в качестве потенциальных составляющих остеостимулирующих скаффолдов. Однако, поскольку предсказуемая биорезорбируемость является одним из наиболее важных требований, выбор материалов ограничен несколькими керамиками и полимерами [27]. Несколько естественных и синтетических керамик были использованы для инженерии костной ткани, и результаты изучены в нескольких работах [28–31]. Керамика считается идеальным материалом из-за своих остеоиндуктивных свойств и, как было показано, обеспечивает хорошую поддержку регенерации кости. Одним из основных недостатков керамического материала является его хрупкость, что приводит к плохой механической устойчивости и ранней потере целостности скаффолда. Кроме того, высокая скорость резорбции керамических материалов может привести к увеличению концентрации кальция и фосфора, которые в избыточном количестве являются вредными для роста костей и могут вызывать кальцификацию мягких тканей.

В настоящее время на рынке преобладают биоразлагаемые имплантаты из полимеров, но их применение ограничено низкими механическими характеристиками и низкой, или вовсе отсутствующей, биологической активностью. Примером биоразлагаемого ортопедического имплантата является артроскопический винт, который используется во время реконструкции крестообразной связки. Биоразлагаемые артроскопические винты изготавливают из полилактида и полилактидгликолида.

В последние годы ряд работ был посвящен добавлению биоактивных керамических частиц в полимерную матрицу. Цель таких работ состоит в том, чтобы придать полимеру биоактивные свойства, нейтрализовать продукты разложения полимера и улучшить механику. Также разработка таких композитов предполагает получение механических свойств, максимально приближенными к свойствам природной кости [32]. Таким образом, применение наноразмерных материалов открывает новые перспективы в разработке биоразлагаемых имплантатов с высокими механическими свойствами [33].

Подводя итог, идеальный костный скаффолд должен быть:

1. нетоксичным;
2. способным поддерживать механическую целостность, чтобы обеспечить рост, дифференцировку и интеграцию тканей;
3. способным к контролируемой деградации.

### **1.3 Материалы для изготовления биорезорбируемых скаффолдов**

Можно выделить три группы материалов отвечающим заданным требованиям для изготовления скаффолдов: природные полимеры, синтетические полимеры и керамики (фосфаты кальция).

#### **1.3.1 Природные биополимеры**

Природные биополимеры представляют собой полимеры, которые могут быть первоначально обнаружены в природе. Коллаген является одним из популярных биополимеров в аддитивном производстве, и часто является важным компонентом искусственного внеклеточного матрикса.

Существует значительный интерес в использовании коллагена в тканевой инженерии. Коллаген широко используется в качестве материала для тканевых скаффолдов и средств доставки лекарств из-за его превосходной



биосовместимости [34]. Благодаря свойствам коллагена, экструзия является основной технологией аддитивного производства, используемой для изготовления трёхмерных коллагеновых изделий. В одной из работ группа ученых под руководством Kim сообщила о криогенной системе печати для создания высокопористых коллагеновых конструкций с различной пористостью для восстановления тканей кожи [35]. Максимальная прочность на растяжение, достигаемая с использованием этого метода, составляла 2,8 МПа при пористости 95,3%.

Желатин – еще один популярный биополимер, который извлекается из побочных продуктов животных, таких как кости, кожа и соединительные ткани. Желатин является недорогим материалом и обладает отличной биоразлагаемостью и биосовместимостью.

Другие природные биополимеры, такие как крахмал, целлюлоза и хитозан, также использовались для различных технологий аддитивного производства [36-38]. Однако, они в основном используются в качестве биокompозитов для достижения лучших механических и биологических свойств.

### **1.3.2 Синтетические полимеры**

Несмотря на то, что природные биополимеры имеют много преимуществ, таких как отличная биосовместимость и разлагаемость, существуют такие ограничения, как высокая стоимость, посредственные физические, химические, механические свойства и их иммуногенность. Синтетический биополимер может помочь при решении этих вопросов.

Группа синтетических биополимеров на основе сложных полиэфиров – полигликолевая кислота (PGA), полимолочная кислота (PLA) и их сополимер полилактидгликолид (PLGA), привлекли большое внимание для биомедицинского применения. PLA производится из различных возобновляемых ресурсов, таких как кукурузный крахмал, корни тапиоки и

сахарный тростник. Кроме того, существует несколько изомеров PLA, таких как поли-L-лактид (PLLA), поли-D-лактид (PDLA). Эти биополимеры имеют разные скорости биodeградации и разные механические свойства в зависимости от их различного коэффициента кристалличности. Например, биоразложение PLA происходит быстрее, чем PDLA из-за более низкого значения коэффициента кристалличности PLA.

Также к биоразлагаемым сложным полиэфирам относится поликапролактон (PCL). Это алифатический полукристаллический полимер с температурой плавления в диапазоне от 59 до 64°C (т.е. выше температуры тела) и температурой стеклования -60°C. Следовательно, при физиологической температуре полукристаллический PCL достигает эластичного состояния, что приводит к его высокой ударной вязкости и превосходным механическим свойствам (высокая прочность, эластичность, удлинение при растяжении) [39]. Он не токсичен и совместим с живыми тканями, поэтому широко используется в качестве саморассасывающихся швов, в качестве каркасов в регенеративной терапии и как системы доставки лекарств. PCL демонстрирует более длительное время разложения (2–3 года) и разрушается микроорганизмами или гидролизом его алифатической сложноэфирной связи в физиологических условиях, что приводит к получению двуокиси углерода и воды. Из-за присутствия пяти гидрофобных фрагментов -CH<sub>2</sub> в его повторяющихся звеньях, PCL разлагается медленнее других сложных полиэфиров. Матрицы из нановолокна, изготовленные из сложных полиэфиров, по уменьшению скорости поверхностной эрозии в биологической среде следуют следующим образом: PGA > PLGA > PLLA > PCL [40]. Кроме того, благодаря своей превосходной перерабатываемости в расплаве и высокой термической стойкости, PCL может использоваться в качестве материала для экструзионного метода аддитивного производства. Таким образом технология 3D печати “Fused deposition modeling” использовалась для получения пористых изделий из PCL в ряде работ [41,42].

Среди прочих синтетических полимеров PCL в последнее время уделяют большое внимание в области разработки новых материалов для медицины, включая инженерию костной ткани [42].

### 1.3.3 Фосфаты кальция

Кальцийфосфатная керамика – это класс биоактивных материалов, которые широко используются для восстановления костной ткани. Они обладают поверхностными свойствами, которые стимулируют адгезию и образование новой кости (то есть остеоиндукцию). Однако не все фосфаты кальция оказывают одинаковый биологический эффект, только определенные их типы являются остеоиндуктивными. Например, химические свойства и поверхностный заряд могут влиять на интеграцию и биосовместимость, в частности, на адсорбцию белков [43], которые впоследствии могут стимулировать дифференцировку остеобластов в остеогенном направлении посредством взаимодействий клетка-внеклеточный матрикс [44,45].

Среди фосфатов кальция в ортопедии традиционно используются керамики на основе трикальцийфосфата  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  и гидроксиапатита (ГАП)  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , которые наиболее близки по химическому составу к минеральной составляющей костной ткани.

Трикальцийфосфат имеет соотношение  $\text{Ca/P}$  1,5, поэтому, по сравнению с ГАП, трикальцийфосфат менее стабилен и лучше растворим в водных средах, в то время как растворимость ГАП, соотношение  $\text{Ca/P}$  в котором равно 1,67, в чистом виде очень низкая. Это препятствует использованию ГАП в качестве имплантируемого материала и вызывает необходимость дополнительных действий, повышающих растворимость. Так, например, было показано что анионное замещение карбоната фосфатом повышает растворимость и биоактивность ГАП [46]. Ведется разработка новых композиционных материалов на основе фосфатов кальция,

растворимость которых в жидкостях организма, по сравнению с чистым ГАП, выше.

Благодаря разнообразию физико-химических свойств кальцийфосфатов ведется поиск новых биорезорбируемых материалов, способствующих лечению костных дефектов.

#### **1.4 Биоактивный композиционный материал на основе PCL и фосфатов кальция**

Основной движущей силой разработки композиционных скаффолдов из полимеров и биокерамики является необходимость придания биологически активных свойств полимерной матрице. Улучшение таких свойств достигается включением кальцийфосфатов (ГАП, трикальцийфосфат) в полимерную матрицу в виде дисперсных частиц. Кроме того, их включение в биоразлагаемые полимеры представляет собой интересную стратегию для модуляции кинетики деградации скаффолда. Это позволяет полимеру достигать резорбции компонентов скаффолда *in vivo* с той же скоростью, что и образование новой ткани, сохраняя структурную функцию, чтобы противостоять внешней нагрузке при необходимости [47]. Степень биологической активности может регулироваться объемной долей наполнителя, размером, формой и расположением включений.

В клинической практике при использовании биоразлагаемых композиционных материалов был выявлен ряд проблем: сложность управления скоростью деградации биоразлагаемой полимерной матрицы, неравномерная пролиферация клеток, низкие показатели механических свойств, слабая адгезия между наполнителем и полимерной матрицей.

Так, например, Kim и соавторы предложили создание скаффолда на основе композита желатин/ГАП в качестве альтернативного подхода регенерации твердых тканей, учитывая сочетание биологической активности и остеокондуктивности ГАП с физико-химическими характеристиками

желатина [48]. Данный материал, как было показано, эффективно реагирует на приложенную нагрузку, поглощая энергию и рассеивая напряжение без разрушения, а также способствует более активной пролиферации клеток по сравнению пролиферацией на чистом желатине, что свидетельствует о повышенной функциональной активности клеток остеобластов. Guarino и соавторы предложили усиливать механические свойства микропористых матриц PCL частицами ГАП, что также улучшит osteoconductivity полимерной матрицы [49]. В частности, добавление частиц ГАП с оптимальным соотношением полимер/керамика привело к значительному улучшению механических характеристик при растяжении. Однако отсутствие крупных пор для адгезии клеток ограничивает их использование для регенерации кости. Действительно, достижение оптимальной пористости имеет решающее значение для успеха этих материалов в качестве скаффолдов для ортопедических применений. Соответственно, авторы предложили использовать композитные скаффолды PCL/ГАП в форме макропористых структур, изготовленных методом инверсии фаз/выщелачивания солью, которые содержат более крупные поры внутри матрицы [26,50]. В этом случае механические свойства частично ухудшаются из-за более высокой пористости (около 90%), уменьшая упрочняющий эффект частиц ГАП, однако бимодальное распределение пор по размерам – большие поры размером от 100 до 300 мкм, сосуществующие с более мелкими порами размером в несколько микрон – имеет решающее значение для обеспечения правильного поддержания клеток во время пролиферации. В самом деле, более крупные поры могут эффективно принимать ориентацию, благоприятную для клеточной адгезии и пролиферации, тогда как более мелкие поры способны стимулировать снабжение питательными веществами и удаление отходов жизнедеятельности путем улучшения васкуляризации каркаса.

### **1.5 Композиционные остеостимулирующие скаффолды изготовленные методами 3D печати**

На ряду с традиционными технологиями изготовления скаффолдов в настоящее время широкое применение в этой области нашли аддитивные технологии. Они позволяют контролировать архитектуру скаффолдов, систему и размер пор. Наиболее популярным среди этих методов является моделирование методом послойного наплавления (англ. Fused deposition modeling или FDM). Далее будет кратко рассмотрен принцип работы технологии FDM 3D печати.

### 1.5.1 Моделирование методом послойного наплавления (FDM)

Суть метода заключается в последовательном нанесении слоев, с помощью расплавленного материала.

На первом этапе происходит обработка трехмерной модели в *STL* формате и с помощью специальной программы (слайсер) эта модель нарезается на слои и преобразуется в программный код GCode. Далее по полученному коду происходит процесс создания изделия.

В данном методе 3D-печати изделие изготавливается экструзией термопластичной нити – филамента. Филамент подается в экструдер – устройство с механизмом подачи, нагревательным элементом и соплом, где расплавляется. Расплавленный материал выдавливается из сопла и наносится на платформу построения, последовательно формируя слои изделия.

Основные элементы и внешний вид 3D принтера представлены на рисунке 1.2.

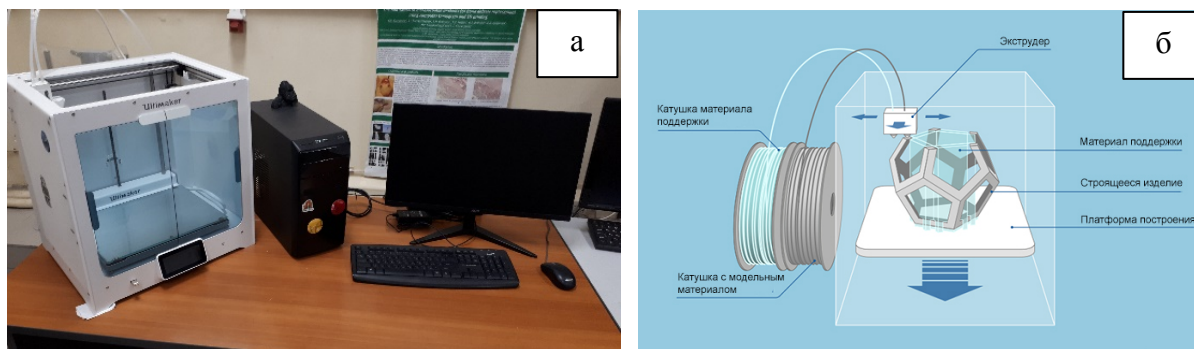


Рисунок 1.2 – 3D принтер Ultimaker S5 (а), схематическое изображение метода FDM (б).

Главными преимуществами FDM-технологии печати являются доступность, простота, относительно низкая стоимость, широкий диапазон материалов и технологии производства изделий.

### **1.5.2 Скаффолды на основе PCL/ГАП изготовленные методом FDM 3D печати**

В работе Liu и соавторов методом FDM были изготовлены трехмерные пористые скаффолды на основе композита PCL/ГАП [51]. Использование в качестве наполнителя ГАП увеличивает скорость и способность к кристаллизации PCL, увеличивает степень кристалличности, температуру кристаллизации и плавления полимерной матрицы. Также в работе была дана оценка влияния размера частиц ГАП на механические свойства композита. В случае микрочастиц ГАП в композите при смешивании компонентов происходила агломерация частиц наполнителя, а прочность на растяжение и прочность на изгиб была меньше чем у композита с наночастицами ГАП.

Liu и соавторы изготовили композитный каркас на основе PCL и стронцийзамещенного ГАП методом FDM [52]. В данной работе было показано, что включение частиц SrГАП в PCL матрицу значительно улучшало пролиферацию клеток. Кроме того, эксперименты *in vivo* с дефектами черепа крысы дополнительно показали, что композит с SrГАП способствовал ускоренной регенерации кости. Эти результаты показывают, что скаффолды из композита PCL/SrГАП могут быть изготовлен с помощью технологии 3D печати и являются весьма эффективными в качестве имплантируемого материала для инженерии костной ткани.

Несмотря на позитивную перспективу использования композита PCL/ГАП в качестве костных имплантатов, на данном этапе исследований есть несколько нерешенных проблем. Так, например, в одном из пунктов своей

работы Pierantozzi и соавторы оценивали влияние формы заполнения на пористость и механические свойства скаффолдов на основе PCL с различным содержанием ГАП [53]. В независимости от формы заполнения в образцах PCL, с содержанием 10 вес.% ГАП и с 20 вес.% ГАП наблюдались дефекты в виде провисаний, сплавлений и структурных нарушений (рисунок 1.3). Такой эффект может быть вызван неравномерным распределением ГАП в матрице PCL.

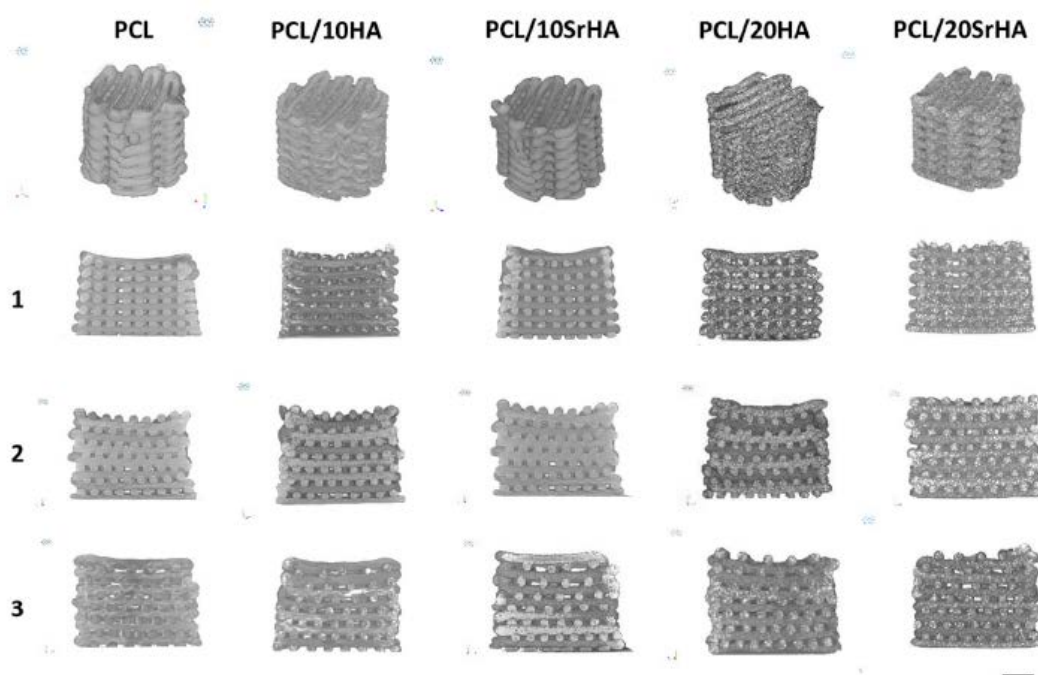


Рисунок 1.3 – Изображения трехмерных скаффолдов с различным содержанием ГАП и формой заполнения: 1 – без сдвига, без градуирования, 2 – со сдвигом, без градуирования, 3 – со сдвигом, с градуированием [53].

В работе Yao и соавторов был изготовлен скаффолд на основе композита PCL/ГАП [54]. На рисунке 1.4 представлен снимок пористой структуры скаффолда. Как видно из изображения, на поверхности волокон наблюдается микропористость, шероховатость и выход на поверхность агломератов ГАП.



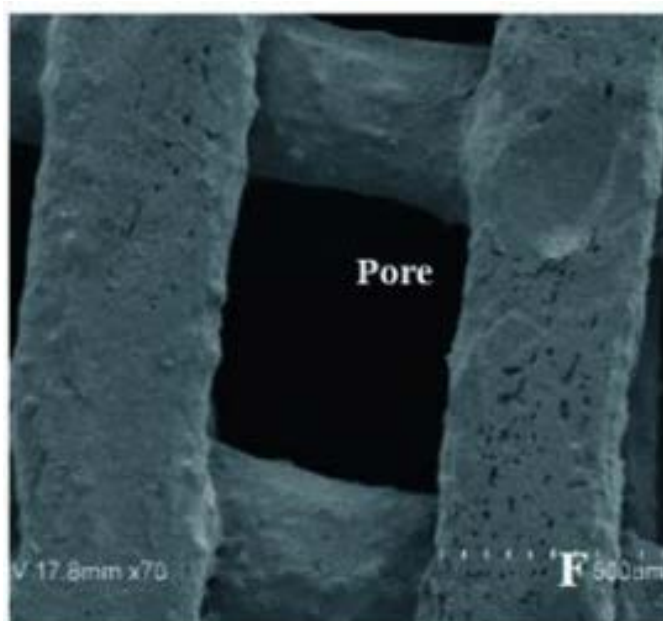


Рисунок 1.4 – СЭМ-изображение пористой структуры скаффолда [54].

В вышеперечисленных работах изготовление композита осуществлялось смешением ГАП с расплавом PCL. Предположительно, высокая вязкость расплава PCL не позволяет получать гомогенные композиты с дисперсными наполнителями на его основе методом смешения в расплаве. А отсутствие гомогенности распределения наполнителя в PCL матрице приводит к снижению точности и качества печати, потере механических свойств, непредсказуемой деградации.

## **4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение**

### **Введение**

В процессе поиска источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов, оценка коммерческой ценности работы является необходимым условием. При этом разработчики должны представить настоящее состояние и перспективы проводимых ими научных исследований.

Помимо превышения технических параметров над предыдущими разработками необходимо понимать коммерческую привлекательность научного исследования.

Целью выполнения финансово-экономической части выпускной квалификационной работы является формирование навыков оценки результата научной работы и поиск источников финансирования для проведения научного исследования.

Для достижения обозначенной цели необходимо решить следующие задачи:

- Оценка коммерческого потенциала разработки.
- Планирование научно-исследовательской работы;
- Расчет бюджета научно-исследовательской работы;
- Определение ресурсной, финансовой, бюджетной эффективности исследования.

## **4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения**

### **4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования**

Для анализа потребителей результатов исследования необходимо рассмотреть целевой рынок и провести его сегментирование.

Целевой рынок – сегменты рынка, на котором будет продаваться в будущем разработка. В свою очередь, сегмент рынка – это особым образом выделенная часть рынка, группы потребителей, обладающих определенными общими признаками.

Сегментирование – это разделение покупателей на однородные группы, для каждой из которых может потребоваться определенный товар (услуга).

В рамках данной научно-исследовательской работы была разработана методика получения биоразлагаемого композита, основой которого послужил PCL, а наполнителем HAp, изготовлены опытные образцы с помощью технологии 3D-печати и проведен анализ физико-химических свойств полученного материала. Полученный материал служит для изготовления биоразлагаемых имплантатов. Целью измерений стало выявление остаточных растворителей в материале, распределение частиц гидроксиапатита и оценка влияния технологии получения композита на свойства полимерной матрицы.

Результаты проведенного исследования представляют ценность для научных групп, применяющих аддитивные технологии в медицинской отрасли. Также на данный момент биodeградируемые имплантаты в ортопедии как правило используются в форме винтов, пинов и пластин при артроскопии коленного сустава и консолидации костных отломков. Такие имплантаты позволяют надежно фиксировать костные отломки, обеспечивая успешные остеосинтез без необходимости последующего удаления крепежных элементов из организма человека.

Принципиальное отличие биоразлагаемых имплантатов от традиционных (титановые имплантаты) заключается в полном замещении имплантата костной тканью, и разработка таких изделий открывает новые возможности лечения заболеваний связанных с поражением костей.

#### 4.1.2 Анализ конкурентных технических решений

Детальный анализ конкурирующих разработок, существующих на рынке, необходимо проводить систематически, поскольку рынки пребывают в постоянном движении. Такой анализ помогает вносить коррективы в научное исследование, чтобы успешнее противостоять своим соперникам. Важно реалистично оценить сильные и слабые стороны разработок конкурентов. В таблице 4.1 представлена оценочная карта, где Ф – композит, разработанный в результате выполнения научно-исследовательской работы, К1 – имплантаты из полимеров, К2 – имплантаты из керамики.

Таблица 4.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б <sub>ф</sub>	Б <sub>к1</sub>	Б <sub>к2</sub>	К <sub>ф</sub>	К <sub>к1</sub>	К <sub>к2</sub>
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Технические критерии оценки ресурсоэффективности</b>							
1. Биосовместимость	0,1	5	3	3	0,5	0,3	0,3
2. Биоактивность	0,1	4	4	4	0,4	0,4	0,4
3. Скорость резорбции	0,3	5	2	2	1,5	0,6	0,6
4. Механические свойства	0,1	4	4	3	0,4	0,4	0,3
5. Безопасность использования	0,1	5	5	5	0,5	0,5	0,5
<b>Экономические критерии оценки эффективности</b>							
1. Цена	0,1	3	2	2	0,3	0,2	0,2
2. Конкурентоспособность	0,1	4	4	4	0,4	0,4	0,4

Продолжение таблицы 4.1

3. Персонализированность	0,1	3	3	3	0,3	0,3	0,3
<b>Итого</b>	1	33	27	26	4,3	3,1	3

Критерии для сравнения и оценки ресурсоэффективности и ресурсосбережения, приведенные в таблице 4.1, подбираются, исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации.

Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_i ,$$

где  $K$  – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;  $B_i$  – вес показателя (в долях единицы);  $B_i$  – балл  $i$ -го показателя.

$$K_{\phi} = 4,3$$

$$K_{k1} = 3,1$$

$$K_{k2} = 3,0$$

Как видно из рассчитанных значений, наиболее конкурентоспособен метод электронно-лучевого сплавления.

#### 4.1.3 SWOT-анализ

**SWOT** – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта.

В таблице 4.2, представлены SWOT-анализа.

Таблица 4.2 – Матрица SWOT

	<p><b>Сильные стороны научного-исследовательского проекта:</b></p> <p>С1. Индивидуальность имплантата, изготовленного на 3D-принтере</p> <p>С2. Сведено к минимуму термическое воздействие на полимерную матрицу.</p> <p>С3. Простое изготовление филамента для 3D-печати</p> <p>С4. Изготовление образцов с погрешностью в размерах на <math>\pm 0,2</math> мм на каждые 100 мм (высокоточная производство).</p>	<p><b>Слабые стороны научного-исследовательского проекта:</b></p> <p>Сл1. Высокая стоимость исходных материалов.</p> <p>Сл2. Отсутствие прототипа научной разработки.</p> <p>Сл3. Длительный процесс изготовления композита из-за наличия ацетона.</p> <p>Сл4. Необходимы длительные клинические испытания для возможности использования имплантата.</p>
<p><b>Возможности:</b></p> <p>В1. Возможность быстрого изготовления готового имплантата.</p> <p>В2. Возможность использовать композиты с различным содержанием наполнителя в зависимости от конкретного случая.</p> <p>В3. Изготовление имплантата может осуществляться на коммерческом 3D-принтере.</p> <p>В4. Возможно использование клеток для улучшения биосовместимости.</p>	<p>Относительно простой процесс производства готового имплантата.</p> <p>Относительно невысокая погрешность печати изделия.</p> <p>Высокая производительность при производстве имплантатов.</p>	<p>Для использования имплантатов необходимы дополнительные исследования физико-механических свойств и клинические испытания.</p>
<p><b>Угрозы:</b></p> <p>У1. Включения посторонних материалов в филамента</p> <p>У2. Недостаток квалифицированных специалистов</p> <p>У3. Влияние человеческого фактора на качество производства.</p> <p>У4. Несвоевременное финансирование научного исследования при дальнейшем развитии проекта</p>	<p>Наличие каких-либо посторонних включений требует дополнительного контроля и приводит к изготовлению брака, так как процесс автоматизирован, исправить это уже во время работы невозможно.</p>	<p>Для практического применения требуется отработанная технология производства и прогнозируемые физико-химические свойства имплантата</p>

## **4.2 Планирование научно-исследовательских работ**

### **4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования**

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется в следующем порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение участников каждой работы;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в состав которой могут входить научные сотрудники и преподаватели, инженеры, техники и лаборанты, численность групп может варьироваться. По каждому виду запланированных работ устанавливается соответствующая должность исполнителей.

Для дальнейшей оценки экономической эффективности составлен перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования и распределение исполнителей по видам работ (таблица 4.3)

Таблица 4.3 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ работ	Содержание работы	Должность исполнителя
Разработка задания на НИР	1	Составление и утверждение задания	Руководитель, инженер
<b>Проведение НИР</b>			
Выбор направления исследования	2	Изучение поставленной задачи и поиск материалов по теме	Инженер
	3	Выбор методов исследования	Руководитель, инженер
	4	Календарное планирование работ	Руководитель, инженер
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Подготовка установок для проведения исследований	Руководитель, инженер
	6	Проведение экспериментов	Инженер
Обобщение и оценка результатов	7	Анализ полученных результатов, выводы	Руководитель, инженер
	8	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, инженер
Оформление полученных в НИР результатов	9	Составление пояснительной записки	Инженер



#### 4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения

Трудовые затраты в большинстве случаев образуют основную часть стоимости разработки, поэтому важным моментом является определение трудоемкости работ каждого из участников научного исследования.

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости  $t_{ож}$  используется следующая формула:

$$t_{ож} = \frac{3t_{min} + 2t_{max}}{5},$$

где  $t_{ож}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения работы чел.-дн.;  $t_{min}$  – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;  $t_{max}$  – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях  $T_p$ , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями. Такое вычисление необходимо для обоснованного расчета заработной платы, так как удельный вес зарплаты в общей сметной стоимости научных исследований составляет около 65 %.

$$T_p = \frac{t_{ож}}{Ч},$$

где  $T_p$  – продолжительность одной работы, раб. дн.;  $t_{ож}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн.  $Ч$  – численность

исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

При выполнении дипломных работ студенты в основном становятся участниками сравнительно небольших по объему научных тем. Поэтому наиболее удобным и наглядным является построение ленточного графика проведения научных работ в форме диаграммы Ганта.

**Диаграмма Ганта** – горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться следующей формулой:

$$T_k = T_p \cdot k_{\text{кал}},$$

где  $T_k$  – продолжительность выполнения работы в календарных днях;  $T_p$  – продолжительность выполнения работы в рабочих днях;  $k_{\text{кал}}$  – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}},$$

где  $T_{\text{кал}}$  – количество календарных дней в году;  $T_{\text{вых}}$  – количество выходных дней в году;  $T_{\text{пр}}$  – количество праздничных дней в году.

$$k_{\text{кал}} = \frac{366}{366 - 105 - 14} = 1,48$$

Рассчитанные значения в календарных днях по каждой работе  $T_k$  необходимо округлить до целого числа.

Таблица 4.4 – Временные показатели проведения ВКР

№	Исполнители	Продолжительность работ				
		$t_{\min}$ , чел-дн	$t_{\max}$ , чел-дн	$t_{\text{ож}}$ , чел-дн	Тр, раб. дн	Тк. кал. дн
1	Руководитель, инженер	1	4	2	1	1
2	Инженер	15	40	25	25	37
3	Руководитель, инженер	5	10	7	4	5
4	Руководитель, инженер	4	12	7	4	5
5	Руководитель, инженер	10	25	16	8	12
6	Инженер	15	25	19	19	28
7	Руководитель, инженер	5	10	7	2	3
8	Руководитель, инженер	2	5	3	2	2
9	Инженер	2	7	4	4	6

На основе таблицы строятся календарный план-график. График строится, для максимального по длительности исполнения работ в рамках научно-исследовательского проекта на основе таблицы с разбивкой по месяцам и декадам (10 дней) за период времени дипломирования. При этом работы на графике следует выделить различной штриховкой в зависимости от исполнителей, ответственных за ту или иную работу.

Таблица 4.5 – Календарный план проведения НИР

Вид работы	Исполнители	Т <sub>к</sub> дн.	Продолжительность выполнения работ			
			Февр.	Март	Апр.	Май
Составление и утверждение задания	Р., и.	2				
Изучение поставленной задачи и поиск материалов по теме	И.	37				
Выбор методов исследования	Р., и.	5				
Календарное планирование работ	Р., и.	5				
Подготовка установок для проведения исследований	Р., и.	12			 	
Проведение экспериментов	И.	14				
Анализ полученных результатов, выводы	Р., и.	3				
Оценка эффективности полученных результатов	Р., и.	2				
Составление пояснительной записки	И.	6				

 - инженер,  - руководитель.

#### **4.3 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)**

При планировании бюджета НТИ должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов расходов, связанных с его выполнением. В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

- 1) материальные затраты НТИ;
- 2) затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ;
- 3) основная заработная плата исполнителей темы;
- 4) дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- 5) отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- 6) затраты научные и производственные командировки;
- 7) контрагентные расходы;
- 8) накладные расходы.

Остановимся более подробно на расчетах основных затрат.

##### **4.3.1 Расчет материальных затрат НТИ**

Данная статья включает стоимость всех материалов, используемых при разработке проекта. В эту статью входят затраты на сырье, материалы, используемые в процессе НИР, комплектующие изделия и т.д. В материальные затраты также включаются дополнительно затраты на канцелярские принадлежности, диски, картриджи и т.п. Однако их учет ведется в данной статье только в том случае, если в организации их не включают в расходы на использование оборудования или накладные расходы. В первом случае на них определяются соответствующие нормы расхода от установленной базы. Во втором случае их величина учитывается как некая доля в коэффициенте накладных расходов.

Расчет материальных затрат осуществляется по следующей формуле:

$$З_m = (1 + k_T) \cdot \sum_{i=1}^m Ц_i \cdot N_{расхi} ,$$

где  $m$  – количество видов материальных ресурсов, потребляемых при выполнении научного исследования;  $N_{расхi}$  – количество материальных ресурсов  $i$ -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования (шт., кг, м, м<sup>2</sup> и т.д.);  $Ц_i$  – цена приобретения единицы  $i$ -го вида потребляемых материальных ресурсов (руб./шт., руб./кг, руб./м, руб./м<sup>2</sup> и т.д.);  $k_T$  – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы.

Транспортные расходы принимаются в пределах 15-25% от стоимости материалов. Материальные затраты, необходимые для данной разработки, занесены в таблицу 4.6.

Таблица 4.6 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед. руб.	Затраты на материалы, (З <sub>м</sub> ), руб.
Ацетон	Л	5	400	2000
Гидроксипатит	кг	0,3	50000	20000
Поликапролактон	кг	0,5	40000	15000
Лента ФУМ	шт.	5	80	400
Транспортные расходы				7480
Итого:				44880

#### 4.3.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

В данную статью включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стендов, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по конкретной теме. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам, а в ряде случаев по договорной

цене. При приобретении спецоборудования необходимо учесть затраты по его доставке и монтажу в размере 15% от его цены.

В данной работе использовалось уже имеющееся оборудование, и закупка специального оборудования не производилась. В таком случае затраты на специальное оборудование отсутствуют.

Однако в ходе эксплуатации основного оборудования средства были затрачены в соответствии с амортизационными отчислениями. Амортизация оборудования вычисляется по формуле:

$$A = \frac{C * N_{\text{дн}}}{N_{\text{лпн}} * 365},$$

где  $C$  – стоимость оборудования,  $N_{\text{дн}}$  - количество дней использования оборудования при выполнении проекта,  $N_{\text{лпн}}$  – количество лет полезного использования. Результаты расчетов представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Амортизационные расходы

Наименование оборудования	Цена единицы оборудования, тыс.руб.	Срок полезного использования, лет	Длительность использования, дн.	Амортизация, руб.
3D-принтер Ultimaker S5	610000	1	6	10030
Экструдер Filabot EX 2	162000	3	6	890
Итого:				11190

#### 4.3.3 Основная и дополнительная заработная плата исполнителей темы

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением проекта, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату. Заработная плата рассчитывается по формуле:

$$З_{\text{зп}} = З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}},$$

где  $Z_{\text{осн}}$  – основная заработная плата;  $Z_{\text{доп}}$  – дополнительная заработная плата (12-20 % от  $Z_{\text{осн}}$ ).

Основная заработная плата ( $Z_{\text{осн}}$ ) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_p,$$

где  $Z_{\text{осн}}$  – основная заработная плата одного работника;  $T_p$  – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;  $Z_{\text{дн}}$  – среднедневная заработная плата работника, руб. Для доцента она составляет 26300 руб., для инженера – 9893 руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d},$$

где  $Z_m$  – месячный должностной оклад работника, руб.;  $M$  – количество месяцев работы без отпуска в течение года, при отпуске в 24 раб. дней  $M=11,2$  месяца, 5-дневная неделя;  $F_d$  – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени		Руководитель	Инженер
Календарное число дней		366	366
Количество нерабочих дней	- выходные дни	105	105
	- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени	- отпуск	24	24
	- невыходы по болезни	5	5
Действительный годовой фонд рабочего времени		218	218

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_d) \cdot k_p,$$



где  $Z_{\text{тс}}$  – заработная плата по тарифной ставке, руб.;  $k_{\text{пр}}$  – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от  $Z_{\text{тс}}$ );  $k_{\text{д}}$  – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5 (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: 15-20 % от  $Z_{\text{тс}}$ );  $k_{\text{р}}$  – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20-30% от тарифа или оклада. Расчет основной заработной платы сводится в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Расчет основной заработной платы.

Исполнители	Оклад	$k_{\text{пр}}$	$k_{\text{д}}$	$k_{\text{р}}$	$Z_{\text{м}}$ , руб.	$Z_{\text{дн}}$ , руб.	$T_{\text{р}}$ , раб.дн.	$Z_{\text{осн}}$ , руб.
Руководитель	26300	0,3	0,15	1,3	49576	2547	21	53487
Инженер	9893	0,3	0,15	1,3	18648	958	69	66107
Итого, руб.:	119594							

Дополнительная заработная плата определяется по формуле:

Для руководителя:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} * Z_{\text{осн}} = 0,15 * 53487 = 8023 \text{ руб.}$$

Для инженера:

$$, Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} * Z_{\text{осн}} = 0,15 * 66107 = 9916 \text{ руб.}$$

где  $k_{\text{доп}}$  – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимаем равным 0,15).

#### 4.3.4 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Общая ставка взносов составляет в 2018 году – 30% (ст. 425, 426 НК РФ):

22 % – на пенсионное страхование;

5,1 % – на медицинское страхование;

2,9 % – на социальное страхование. При этом сумма взносов к уплате зависит от того, превысил доход установленный лимит или нет.

Ставка 30% будет действовать по 2020 год включительно (ст. 425, 426 НК РФ). Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$З_{внеб} = k_{внеб} \cdot (З_{доп} + З_{осн}) ,$$

где  $k_{внеб}$  – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в табличной форме (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Руководитель	53487	8023
Студент	66107	9916
Коэффициент внебюджетных отчислений	0,3	
$З_{внеб}$ , руб:	41260	

#### 4.3.5 Накладные расходы

Накладными расходами учитываются прочие затраты организации, такие как: печать и ксерокопирование проектировочных документов, оплата услуг связи.

Накладные расходы в целом:

$$З_{накл} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{нр} = \\ = (44880 + 11190 + 119594 + 17939 + 41260) \cdot 0,2 = 46973 \text{ руб.}$$

где  $k_{нр}$  – коэффициент, учитывающий накладные расходы. Величина коэффициента принимается равной 0,2.

#### **4.3.6 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта**

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Расчет бюджета затрат НТИ

Наименование статьи	Сумма, руб.
Материальные затраты НТИ	44880
Амортизационные расходы	11190
Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	119594
Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	17939
Отчисления во внебюджетные фонды	41260
Накладные расходы	46973
Бюджет затрат НТИ	281836

#### **4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования**

##### **4.4.1 Определение ресурсной эффективности исследования**

Интегральный показатель ресурсной эффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_{pi} = \sum a_i b_i,$$

где  $I_{pi}$  – интегральный показатель ресурсоэффективности для  $i$ -го варианта исполнения разработки;  $a_i$  – весовой коэффициент  $i$ -го варианта исполнения разработки;  $b_i$  – бальная оценка  $i$ -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;  $n$  – число параметров сравнения.

В качестве возможных вариантов исполнения выберем реализованный способ, а также два альтернативных варианта:

1) вариант с закупкой оборудования у сторонних организаций и последующее выполнение работ по его самостоятельному монтажу и использованию в рамках НТИ;

2) вариант с закупкой оборудования и заказом на выполнение работ по его монтажу и вводу в эксплуатацию у сторонней организации.

Основным лимитирующим фактором в представленном НТИ являлась его стоимость. Покупка оборудования у сторонней организации сократила бы рабочее время исполнителей темы, однако, привнесла бы дополнительную статью расхода в размере 500000 руб. Третий представленный вариант является еще более невыгодным в отношении стоимости проекта. В затраты в этом случае войдут основная и дополнительная заработные платы для высококвалифицированных инженеров, соответствующие отчисления во внебюджетные фонды, а также затраты на оформление для них производственных командировок. В этом случае стоимость НТИ составит примерно 1000000 руб.

Таблица 4.12 – Сравнительная оценка вариантов исполнения исследования

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	(Исп.1) Выполнение работы в рамках НТИ с соответствующими затратами (реализованное исполнение)	(Исп.2) Покупка оборудования и выполнение остальной работы в рамках НТИ	(Исп.3) Покупка оборудования и заказ на выполнение работы сторонней организацией
Цена	0,4	3	2	1
Удобство эксплуатации	0,1	5	5	5
Точность	0,2	4	2	5
Помехоустойчивость	0,15	4	4	4
Надежность	0,15	4	3	5
Итого:	1	20	16	20

Проведем расчет интегрального показателя ресурсоэффективности для каждого варианта исполнения:

$$I_{p-исп1} = 3 \cdot 0,4 + 5 \cdot 0,1 + 4 \cdot 0,2 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 = 3,7$$

$$I_{p-исп2} = 2 \cdot 0,4 + 5 \cdot 0,1 + 2 \cdot 0,2 + 4 \cdot 0,15 + 3 \cdot 0,15 = 2,75$$

$$I_{p-исп3} = 1 \cdot 0,4 + 5 \cdot 0,1 + 4 \cdot 0,2 + 4 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,15 = 3,05$$

#### 4.4.2 Определение финансовой эффективности исследования

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}$$

где  $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$  – интегральный финансовый показатель разработки,  $\Phi_{pi}$  – стоимость  $i$ -го варианта исполнения,  $\Phi_{\text{max}}$  – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.1.}} = \frac{281836}{1000000} = 0,28$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.1.}} = \frac{500000}{1000000} = 0,5$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.1.}} = \frac{1000000}{1000000} = 1$$

#### 4.4.3 Определение эффективности вариантов исполнения работы

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки ( $I_{\text{исп.}i}$ ) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{\text{исп.}i} = \frac{I_{p-\text{исп.}i}}{I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}}$$

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных. Сравнительная эффективность проекта ( $\mathcal{E}_{\text{сп}}$ ):

$$\mathcal{E}_{\text{сп}} = \frac{I_{\text{исп.}1}}{I_{\text{исп.}2}}$$

Таблица 4.13 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	3,7	2,75	3,05
2	Интегральный финансовый показатель разработки	0,28	0,5	1
3	Интегральный показатель эффективности	26,4	5,5	3,05
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,2	0,12

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

В результате выполнения изначально сформулированных целей раздела, можно сделать следующие выводы:

1. Результатом проведенного анализа конкурентных технических решений является выбор материала для создания биорезорбируемого имплантата, как наиболее предпочтительного и рационального, по сравнению с остальными;

2. При проведении планирования был разработан план-график выполнения этапов работ для руководителя и инженера, позволяющий оценить и спланировать рабочее время исполнителей. Были определены: общее количество календарных дней для выполнения работы – 86 дней, общее количество календарных дней, в течение которых работал инженер – 69 и общее количество календарных дней, в течение которых работал руководитель – 21;

3. Составлен бюджет проектирования, позволяющий оценить затраты на реализацию проекта, которые составляют 281836 руб;

4. Была проведена оценка полученных значений финансовой и ресурсной эффективностей, и исходя из полученных значений наиболее предпочтительным является вариант предложенный в данной пояснительной записке.



## **5 Социальная ответственность**

### **Введение**

Тема диссертации: «Композиционный материал на основе поликапролактона и гидроксиапатита для 3D печати персонализированных остеостимулирующих скаффолдов». Эта работа включает в себя следующие основные этапы:

- Растворение поликапролактона (PCL) в ацетоне;
- Измельчение гидроксиапатита (ГАП) в шаровой мельнице;
- Смешение раствора PCL и измельченного ГАП;
- Выпаривание органического растворителя;
- Измельчение композиционного материала;
- Экструдирование филамента для трёхмерной печати;
- Трёхмерная печать опытных образцов при помощи полученного филамента;
- Исследование физико-механических свойств полученных композитов.

Исследовательская работа была проведена в Томском политехническом университете, НОЦ Б.П. Вейнберга, в Лаборатории плазменных гибридных систем. Каждое из помещений лаборатории имеет площадь более 35 м<sup>2</sup>. Рабочая зона включает столы с необходимым оборудованием и веществами, вытяжные шкафы, а также раковины. В соответствии с ГОСТ 12.1.005 – 88 постоянным рабочим местом является вся рабочая зона, так как работа осуществлялась в разных пунктах рабочей зоны.

Результаты, полученные в работе, позволят приблизить использование подобных материалов в ортопедии в качестве имплантатов. В данном разделе рассмотрены вредные и опасные факторы, действующие на сотрудника лаборатории, разработаны требования безопасности и комплекс защитных

мероприятий на рабочем месте. Также этот раздел включает подразделы охраны окружающей среды и чрезвычайных ситуаций.

## **5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности**

### **5.1.1 Специальные правовые нормы трудового законодательства**

В соответствии с положением Трудового кодекса РФ 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 01.04.2019) нормальная продолжительность рабочего времени не может превышать 40 часов в неделю, однако для работников, занятых на работах с вредными условиями труда, устанавливается сокращенная продолжительность рабочего времени – не более 36 часов в неделю (статья 92), при этом для работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, при 36-часовой рабочей неделе максимально допустимая продолжительность ежедневной смены не может превышать 8 часов. Также предоставляются ежегодные отпуска (статья 114) и ежегодные дополнительные оплачиваемые отпуска работникам, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, минимально это 7 календарных дней (статья 117).

Размер минимальной заработной платы в субъекте Российской Федерации не может быть ниже минимального размера оплаты труда, установленного федеральным законом (статья 133), при этом, оплата труда работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, производится в повышенном размере, минимальный размер повышения составляет 4% от установленного оклада (статья 147).

Работодатель обязан обеспечить нормальные условия для выполнения работниками норм выработки (статья 163). Работодатель обязан предоставить отпуск без сохранения заработной платы работникам, обучающимся по имеющим государственную аккредитацию программам бакалавриата, программам специалитета или программам магистратуры по очной форме

обучения, совмещающим получение образования с работой, для прохождения промежуточной аттестации – 15 календарных дней в учебном году, для подготовки и защиты выпускной квалификационной работы и сдачи итоговых государственных экзаменов – четыре месяца, для сдачи итоговых государственных экзаменов – один месяц (статья 173). Более того, на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, работникам бесплатно выдается специальная одежда, специальная обувь и другие средства индивидуальной защиты, а также смывающие и (или) обезвреживающие средства в соответствии с типовыми нормами (статья 221).

### **5.1.2 Эргономические требования к рабочей зоне**

Одним из факторов комфортности рабочей среды является организация рабочего места. Основная цель организации рабочего места – улучшение условий труда, достижение высококачественного и экономически эффективного выполнения производственного задания в установленные сроки, ГОСТ Р 56906-2016.

В соответствии с ГОСТ 12.2.033-78 высота рабочей поверхности при работе стоя для женщин составляет 990 мм, для мужчин 1060 мм, при работе сидя для женщин 700 мм, для мужчин 750 мм в соответствии с ГОСТ 12.2.032-78.

Размещение в лаборатории ПК должно соответствовать санитарным нормам СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03. Экран монитора должен находиться на расстоянии не ближе 500 мм, рабочий стул должен быть подъемно-поворотным, регулируемым по высоте и углам наклона сиденья и спинки с целью снижения статического напряжения мышц шейно-плечевой области и спины.

В соответствии с санитарными нормами СНиП 535-81 химическая лаборатория должна иметь изолированный аналитический зал, весовую комнату, дистилляторную, моечную, приборную и складскую.

В соответствии с указаниями по проектированию цветовой отделки помещений производственных зданий СН-181-70 для степени работ легкая допустима любая цветовая гамма помещения, однако светлая палитра стен и потолка и темная пола успокаивающе воздействует на психику человека и способствует меньшей утомляемости. Пол лаборатории должен быть покрыт темным линолеумом, стены – светлой водоэмульсией и кафелем, потолок побелен.

## **5.2 Производственная безопасность**

### **5.2.1 Профессиональная социальная безопасность**

Согласно ГОСТ 12.1.005–88 работа инженера-исследователя по характеру физической нагрузки относится к разряду легких (категория I).

Выявление опасных и вредных производственных факторов на рабочем месте осуществляется с использованием «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Опасные и вредные производственные факторы. Классификация» по ГОСТ 12.0.003-2015.

### **5.2.2 Анализ вредных и опасных факторов, создаваемых объектом исследования**

Полимером, являющимся матрицей биodeградируемого композита является поликапролактон. Поликапролактон – биodeградируемый, биосовместимый и нетоксичный для организма полимер, который широко применяется в медицине. Продуктами деградации данного полимера являются капроновая кислота, вода и CO<sub>2</sub>. В соответствии с этим, поликапролактон, а также изделия из него, а в частности объект исследования, не создает физических, физико-химических, биологических или психофизических вредных и опасных факторов.

Биоактивный наполнитель композита – фосфат кальция, минерал гидроксиапатит, является основной минеральной составляющей костей и зубов. Гидроксиапатит является биорезорбируемым, биосовместимым и нетоксичным для организма минералом, используемым в ортопедии и стоматологии для стимуляции роста костной ткани и восстановления зубной эмали.

### **5.2.3 Анализ вредных и опасных факторов, возникающих в лаборатории при проведении исследований**

В соответствии ГОСТ 12.0.003-2015 ССБТ вредные производственные факторы приводят к заболеванию или усугубляют уже имеющиеся заболевания, опасные производственные факторы приводят к травме, в том числе смертельной.

Для обеспечения нормальных условий труда согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 2.2.1.1312–03 на каждого рабочего должно приходиться 20-30 м<sup>3</sup>/ч объема воздуха при наличии естественной вентиляции. Объем помещения  $V=105\text{м}^3$ , в лаборатории работает, как правило, 2-3 человека, учитывая наличие естественной вентиляции (окон) и механической, это удовлетворяет санитарным нормам.

Тем ни менее, при выполнении работ в лаборатории на инженера-исследователя могут влиять следующие вредные и опасные факторы факторов представлен в таблице 5.1. Каждый фактор рассмотрен подробнее ниже.

Таблица 5.1 – Основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы

Тип работ	Факторы (согласно ГОСТ 12.0.003-2015)		Нормативные документы
	Вредные	Опасные	
1. Растворение поликапролактона (PCL) в ацетоне; 2. Измельчение гидроксипатита (ГАП) в шаровой мельнице; 3. Смешение раствора PCL и измельченного ГАП; 4. Выпаривание органического растворителя; 5. Измельчение композиционного материала; 6. Экструдирование филамента для трёхмерной печати; 7. Трёхмерная печать опытных образцов при помощи полученного филамента; 8. Исследование физико-механических свойств полученных композитов.	1. Отклонение показателей микроклимата в помещении; 2. Недостаточная освещенность рабочего места; 3. Вредные вещества, находящиеся в воздухе рабочей зоны.	1. Воздействие химических веществ на организм человека; 2. Пожаровзрывоопасность; 3. Повышенная температура поверхностей оборудования, материалов.	ГОСТ 12.1.005-88; СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03; ГОСТ 12.1.007-76; ГН 2.2.5.1313-03; ГОСТ 12.0.003-2015;

#### 5.2.4 Вредные факторы

Среди вредных факторов были отмечены отклонение показателей микроклимата в помещении; недостаточная освещенность рабочего места; вредные вещества, находящиеся в воздухе рабочей зоны.

Микроклимат на рабочем месте зависит от ряда многих факторов, в том числе таких, как теплофизические особенности технологического процесса и вида используемого оборудования, климат, сезон или период года, число работников, а также условий отопления и вентиляции, размеров и состояния производственного помещения и др. Микроклимат, особенно температура воздуха и тепловое излучение, может меняться на протяжении рабочего дня, быть различным на отдельных участках одного и того же помещения. Кроме этих параметров, являющихся основными, не следует забывать об атмосферном давлении, которое влияет на парциальное давление основных компонентов воздуха (кислорода и азота), а, следовательно, и на процесс дыхания.

Требования, предъявленные к воздуху, т.е. оптимальные и допустимые значения показателей микроклимата в производственных помещениях для работ разной категории тяжести и в зависимости от периода года, представлены в санитарных нормах проектирования промышленных предприятий СН 245-71 и ГОСТ 12.1.005-88 ССБТ «Общие санитарно-технические требования к воздуху рабочей зоны». В таблице 5.2 представлены допустимые параметры рабочей зоны.

Таблица 5.2 – Допустимые параметры для рабочей зоны

Период года	Категория работ	Температура, °С		Скорость воздушных потоков, м/с		Относительная влажность, %	
		Оптимальная	Допустимая	Оптимальная	Допустимая	Оптимальная	Допустимая
Теплый	Легкая Iб	22-24	21-28	0,2	0,1-0,3	40-60	<60
Холодный		21-23	20-25	0,1	<0,2	40-60	<75

Параметры микроклимата в помещении, где находится рабочее место, регулируются системой центрального отопления и приточно-вытяжной вентиляцией, и имеют следующие значения: влажность 45%, скорость движения воздуха 0,1 м/с, температура летом 21-24°C, зимой 18-21°C, что соответствует требованиям, представленных в таблице 5.2.

В лаборатории используется как естественное, так и искусственное освещение. Недостаточная освещенность способствует возрастанию нагрузки на органы зрения, приводит к утомляемости организма, способствует развитию близорукости. В то время излишне яркий свет слепит, снижает зрительные функции, приводит к перевозбуждению нервной системы.

Естественное и искусственное освещение нормируется СП 52.13330.2011 и СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03. В таблице 5.3 представлены требуемые показатели освещения помещения лаборатории.

Таблица 5.3 – Нормируемые показатели естественного, искусственного и совмещенного освещения

Помещение	Естественное освещение		Искусственное освещение				Совмещенное освещение	
	КЕО, %		Освещенность, лк			Коэф. Пульсации осв-ти, % не более	КЕО, %	
	При верх. или комб. освещ	При боковом освещ	При комб. освещении		При общем освещ		При верх. или комб. освещ	При боковом освещ
			Всего	От общего				
Лаборатория гибридных плазменных систем	3,5	1,2	500	300	400	10	2,1	0,7

Выделение химических веществ в воздух рабочей зоны возможно на этапе растворения поликапролактона и удаления остаточных растворителей из полученного композита после смешения. Для получения раствора поликапролактона использовалось органическое летучее вещество – ацетон ( $C_3H_6O$ ).

В соответствии с ГОСТ 12.1.007 по степени воздействия на организм ацетон относится к 4-му классу опасности - вещества малоопасные. Предельно



допустимая концентрация (ПДК) паров ацетона в воздухе рабочей зоны - 200 мг/м.

Расчет приземной концентрации вредного вещества для источников, температура выбросов которых мало отличается от температуры воздуха выполняется по формуле:

$$C_M = \frac{AMFn\eta K}{H^{4/3}},$$

где  $A$  – коэффициент, зависящий от температурной стратификации атмосферы (для территории Сибири принимается равным 200);

$M$  – масса вредного вещества, выбрасываемого в атмосферу в единицу времени, г/с (0,005 г/с);

$F$  – безразмерный коэффициент, учитывающий скорость оседания вредных веществ в воздухе ( $F = 1$ );

$H$  – высота источника выброса над уровнем земли (для наземных источников при расчетах принимается  $H = 2$  м), м;

$\eta$  – безразмерный коэффициент, учитывающий влияние рельефа местности; в случае ровной или слабопересеченной местности с перепадом высот, не превышающим 50 м на 1 км,  $\eta = 1$ ;

$K$  – безразмерный коэффициент, который рассчитывается по формуле:

$$K = \frac{1}{7,1\sqrt{\omega_0 V_1}},$$

где  $\omega_0$  – средняя скорость выхода газовойздушной смеси из устья источника выброса, м/с ( $\omega_0 = 0,1$  м/с), а  $V_1$  – расход газовойздушной смеси, определяемый по формуле:

$$V_1 = \frac{\pi D^2}{4} \cdot \omega_0,$$

где  $D$  – диаметр устья источника выброса, м (0,2 м);

Коэффициент  $n$ , учитывающий условия выхода газовойздушной смеси из устья источника выброса, определяется по формуле:

$$n = 0.532 \cdot v_M^2 - 2,13 \cdot v_M^2 + 3,13,$$

где  $v_M = 0$ ;

$$n = 3,13$$

Таким образом, приземная концентрация ацетона в рабочей зоне равняется:

$$C_M = \frac{200 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 3,13 \cdot 1 \cdot 1}{2^{4/3}} = 1,23 \text{ мг/м}^3,$$

что соответствует уровню ниже ПДК для ацетона в соответствии с ГН 2.2.5.1313-03.

### 5.2.5 Опасные факторы

Опасные производственные факторы в определенных условиях приводят к травматическим повреждениям, внезапным и резким изменениям состояния здоровья. Среди таких на рабочем месте были отмечены воздействие химических веществ на организм человека; пожаровзрывоопасность; повышенная температура поверхностей оборудования, материалов.

При работе в непосредственной близости к химическим веществам возможно получение серьезного поражения кожного покрова, глаз или появление общего токсического воздействия на организм инженера-исследователя, ГОСТ 12.0.003-2015. Ацетон обладает наркотическим действием. При продолжительном вдыхании паров ацетон накапливается в организме, может всасываться через неповрежденную кожу. Отравление ацетоном возможно при вдыхании паров ацетона в концентрации, превышающей предельно допустимую концентрацию.

В химической лаборатории находятся различные вещества, включая, как и легковоспламеняющиеся, так и взрывоопасные.

При работе с экструдером возможно получение повреждений и ожогов кожного покрова, ГОСТ 12.3.030-83. В процессе экструзии полимеров и полимерных композитов рабочая зона экструдера нагревается до 80-100°C.

### **5.3 Мероприятия по защите от действий опасных и вредных факторов**

К мероприятиям по оздоровлению воздушной среды в помещении относится правильная организация вентиляции, кондиционирования воздуха и отопление помещений в соответствии с санитарно-эпидемиологическим правилам СП 60.13330.2012. Вентиляция может осуществляться естественным и механическим путём. Для обеспечения нормальных условий труда согласно СП 2.2.1.1312–03 на каждого рабочего должно приходиться 20-30 м<sup>3</sup>/ч объема воздуха при наличии естественной вентиляции. Объем помещения  $V=105 \text{ м}^3$ , в лаборатории работает, как правило, 2 человека, учитывая наличие естественной вентиляции (окон) и механической, это удовлетворяет санитарным нормам. В холодный период года помещение лаборатории отапливается. Скорость движения воздуха обеспечивается вентиляционной системой.

Согласно ГОСТ 12.4.011-89 к средствам нормализации освещения рабочих мест относятся дополнительные источники света, осветительные приборы, световые проемы, светозащитные устройства, светофильтры. Для общего освещения помещений лучше использовать люминесцентные лампы типа ЛБ, СП 52.13330.2011. Более того, учитывая, что солнечный свет оказывает благоприятное воздействие на организм человека, необходимо максимально продолжительно использовать естественное освещение. Для устранения слепящего действия солнечного света должны быть предусмотрены солнцезащитные приспособления (жалюзи, шторы, матовая окраска стекол) [57].

При работе в химической лаборатории необходимо соблюдать требования техники безопасности по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». При работе с химическими реактивами в лаборатории должно находиться не менее двух сотрудников. Работа с едкими и ядовитыми веществами, а также с

органическими растворителями проводится только в вытяжных шкафах, для предотвращения выделения их паров необходима герметизация тар их хранения. При работах в вытяжном шкафу створки шкафа следует поднимать на высоту не более 20-30 см так, чтобы в шкафу находились только руки, а наблюдение за ходом процесса вести через стекла шкафа [57]. Для защиты от воздействия химических веществ необходима как индивидуальная, так и коллективная защита. Для индивидуальной защиты необходима специальная одежда из хлопчатобумажной ткани в соответствии с ГОСТ 27574-87, ГОСТ 27654-88; ГОСТ 27651-88, защитные перчатки, средства для защиты глаз, ГОСТ 12.4.011-89. При высоких концентрациях в воздухе рабочей зоны фильтрующий противогаз марки БКФ.

В случае химического ожога в лаборатории кислотами необходимо промывание ожога 3%-ным раствором бикарбоната натрия, при ожоге щелочами - 2%-ным раствором борной кислоты [57].

Все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям пожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004-91. Лаборатория должна быть оснащена пожарными кранами с пожарными рукавами. В каждом рабочем помещении должны быть в наличии огнетушители и песок, а в помещениях с огнеопасными и легковоспламеняющимися веществами – дополнительные средства пожаротушения. Для предотвращения воспламенения или взрыва лабораторные реактивы должны быть надежно загерметизированы, для герметизации пробок используют парафин, реактивы должны храниться в сухих помещениях. Реактивы, которые нельзя хранить в стеклянной таре, помещают в тару из материалов, устойчивых к действию данного реактива. Например, плавиковую кислоту и щелочи хранят в бутылках из полиэтилена. Реактивы, разлагающиеся или изменяющие свои свойства под действием света (например, диэтиловый эфир, пероксиды, соли серебра), хранят в склянках из темного или желтого стекла. Не разрешается совместное хранение реактивов, способных реагировать друг с другом с выделением тепла или горючих газов.

Гигроскопические вещества и вещества, окисляющиеся при соприкосновении с воздухом, должны храниться в герметичной таре, ПНД Ф 12.13.1-03.

Для предотвращения пожаровзрывоопасной ситуации в лаборатории необходимо не осуществлять нагрев веществ до температуры самовоспламенения, устранять опасные тепловые проявления химических реакций. Для того, чтобы в воздухе не накапливалось содержание взрывоопасных веществ необходимо применение рабочей вентиляции, ГОСТ 12.1.010-76. Сливать горючие вещества в канализацию запрещено. Хранение легковоспламеняющихся жидкостей (ЛВЖ) допускается в толстостенных, снабженных герметичными пробками бутылках. Запасы пожароопасных реактивов должны храниться в изолированных, хорошо вентилируемых помещениях вдали от отопительных приборов и прямых лучей солнца. Помещения для хранения пожароопасных веществ должны быть оснащены противопожарными средствами: порошковыми огнетушителями, сухим песком, лопатами, ведрами, листовым асбестом, кошмой, суконными одеялами и рукавицами. Тушение пожара водой и воздушно-механической пеной недопустимо. Совместное хранение в одном помещении самовоспламеняющихся, огнеопасных и взрывоопасных веществ не допускается. Запрещается производить какие-либо работы с ЛВЖ вне вытяжного шкафа. В случае пролива или воспламенения ЛВЖ необходимо выключить все электронагревательные приборы, а при необходимости обесточить лабораторию отключением общего рубильника. Место пролива ЛВЖ следует засыпать сухим песком, а затем собрать его деревянным или пластиковым совком [58].

В случае термического ожога необходимо устранить поражающий фактор, охладить место ожога проточной водой и закрыть влажной повязкой.

## **5.4 Экологическая безопасность**

### **5.4.1 Анализ влияния объекта исследования на окружающую среду**

Биоактивный биodeградируемый композиционный материал из поликапролактона и гидроксиапатита не оказывает негативного влияния на атмосферу, гидросферу или литосферу.

В естественных условиях деградация поликапролактона происходит главным образом гидролитическим образом в течение 2-3 лет с образованием воды, капроновой кислоты и углекислого газа. Гидроксиапатит под воздействием солнечного света становится фотокаталитически активным и проявляет способность поглощать тяжелые металлы [59]. Это его качество может быть очень полезным для восстановления окружающей среды от загрязнений.

#### **5.4.2 Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду**

При формировании объекта исследования под вытяжкой пары растворителя полимера, ацетона, проникают в атмосферу. После работы лабораторная посуда моется в раковине, поэтому некоторая часть органических веществ попадает в канализацию, соответственно, в городские сточные воды.

Ацетон представляет опасность для окружающей среды: загрязняет атмосферный воздух и водоемы. Оказывает токсическое действие на обитателей водоемов: рыб, водным беспозвоночным и т.п.

### **5.4.3 Обоснование мероприятий по защите окружающей среды**

Лаборатория находится в учебном корпусе НИ ТПУ, рядом на расстоянии сотен метров находятся другие учебные корпуса. Санитарно-защитная зона при проведении исследования должна составлять 100 метров в соответствии с СанПиН 2.2.1/2.1.1.1200-03.

Защита окружающей среды от выброса ацетона должна быть обеспечена соблюдением требований технологического регламента, правил перевозки и хранения. Таким образом технический ацетон транспортируют в специально выделенных железнодорожных цистернах с верхним сливом или универсальным сливным прибором, автоцистернах, в алюминиевых бочках по ГОСТ 21029, стальных или оцинкованных по ГОСТ 17366, ГОСТ 13950, тип I, ГОСТ 6247, вместимостью от 100 до 275 дм<sup>3</sup>, в стеклянных бутылках по ОСТ 6-09-185, вместимостью 10 и 20 дм<sup>3</sup>.

С целью охраны атмосферного воздуха от загрязнения выбросами вредных веществ должен быть организован контроль за содержанием предельно допустимых выбросов. Правила установления допустимых выбросов вредных веществ осуществляются по ГОСТ 17.2.3.02-2014.

## **5.5 Безопасность в чрезвычайных ситуациях**

### **5.5.1 Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований**

Объект исследования не инициирует появление ЧС, включая биолого-социальную ЧС, так как не является возбудителем инфекции, ГОСТ Р 22.0.04-95.

### **5.5.2 Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований**

Из возможных природных (например, землетрясение), техногенных (например, обрушение здания, аварии, пожар и взрыв) и биолого-социальных (например, эпидемия) чрезвычайных ситуаций в лаборатории наиболее вероятной ЧС является пожар или взрыв.

### **5.5.3 Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС**

Организационные меры, предотвращающие возникновение ЧС в лаборатории – это соблюдение техники безопасности по работе с химическими реактивами, охрана труда, планирование по предупреждению чрезвычайных ситуаций и прохождение инструктажа. Более того, это также проведение инженерно-технических мероприятий таких, как контроль противопожарных средств – сигнализации, средств пожаротушения, сокращение запасов и сроков хранения взрыво-, газо-, пожароопасных веществ, подготовка и хранение в надлежащем состоянии средств индивидуальной защиты.

В лаборатории существует вероятность возгорания в вытяжных шкафах. Интенсивный приток воздуха из вентиляции способствует быстрому распространению пламени. Поэтому, возгорание следует ликвидировать в первые несколько секунд, иначе горение усиливается. При возникновении возгорания в вытяжных и вентиляционных устройствах следует в первую очередь отключить мотор вентилятора и закрыть вентиляционный канал. Если в вытяжном шкафу проводились работы с токсичными летучими веществами, отключение вентиляции сопряжено с опасностью отравления участников ликвидации пожара, в таких случаях всем находящимся в помещении необходимо надеть противогазы.



Все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям пожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004-91 и иметь средства пожаротушения по ГОСТ 12.4.009-83. К первичным средствам пожаротушения в лаборатории относятся порошковые огнетушители, сухой песок. В лаборатории на кафедре есть порошковый огнетушитель ОП, ручной, объемом 5 л.

Каждый сотрудник лаборатории, заметивший пожар, задымление или другие признаки пожара, согласно методическим рекомендациям обязан:

- немедленно вызвать пожарную часть по телефону;
- удалить все материалы, способные воспламениться из зоны горения или, в случае возможности, удаление источника, воспламенения;
- обесточивание электросети внутри шкафа или отключение электроэнергии общим рубильником;
- выключить вентиляцию вытяжного шкафа;
- применение первичных средств огнетушения

Также, на территории Томской области наиболее вероятные источники ЧС природного характера: шквальные ветры и ураганы; лесные пожары; половодье; эрозия почв; обильные осадки, в т.ч. сильный туман и крупный град. ГУ МЧС по Томской области является организацией, ответственной за предупреждение населения о возможных ЧС и ликвидации их последствий.

## 5.6 Список нормативных документов

1. ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (с Изменением N 1).
2. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 27.12.2018).
3. ГОСТ Р 56906-2016 Бережливое производство. Организация рабочего пространства.
4. ГОСТ 12.2.033-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования.
5. ГОСТ 12.2.032-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования.
6. СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03. Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы (с изменениями на 21 июня 2016 года).
7. СН 535-81. Инструкция по проектированию санитарно-эпидемиологических станций.
8. СН 181-70. Указания по проектированию цветовой отделки интерьеров производственных зданий промышленных предприятий.
9. ГОСТ 12.0.003-2015 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация.
10. СП 2.2.1.1312-03 Гигиенические требования к проектированию вновь строящихся и реконструируемых промышленных предприятий.
11. СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03 "Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещенному освещению жилых и общественных зданий" (с изменениями на 15 марта 2010 года).
12. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2).

13. ГН 2.2.5.1313-03 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны.
14. СН 245-71 Санитарные нормы проектирования промышленных предприятий.
15. СП 52.13330.2011 Естественное и искусственное освещение.
16. ГОСТ 12.3.030-83 ССБТ. Переработка пластических масс.
17. СП 60.13330.2012 Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха.
18. ГОСТ 12.1.011-78 (СТ СЭВ 2775-80) ССБТ. Смеси взрывоопасные. Классификация и методы испытаний.
19. ГОСТ 27574-87. Костюмы женские для защиты от общих производственных загрязнений и механических воздействий. Технические условия.
20. ГОСТ 27654-88. Костюмы женские для защиты от кислот. Технические условия.
21. ГОСТ 27651-88. Костюмы женские для защиты от механических воздействий, воды и щелочей.
22. ГОСТ 12.4.011-89 ССБТ. Средства защиты работающих. Общие требования и классификация.
23. ГОСТ 12.1.004-91. ССБТ. Пожарная безопасность. Общие требования (с Изменением N 1).
24. ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).
25. ГОСТ 12.1.010-76. ССБТ. Взрывобезопасность. Общие требования (с Изменением N 1).
26. СанПиН 2.2.1/2.1.1.1200-03. Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов.
27. ГОСТ 21029-75. Бочки алюминиевые для химических продуктов. Технические условия (с Изменениями N 1, 2, 3).

28. ГОСТ 17366-80. Бочки стальные сварные толстостенные для химических продуктов. Технические условия (с Изменениями N 1, 2).

29. ГОСТ 13950-91. Бочки стальные сварные и закатные с гофрами на корпусе. Технические условия (с Изменениями N 1, 2).

30. ГОСТ 6247-79. Бочки стальные сварные с обручами катания на корпусе. Технические условия (с Изменениями N 1, 2).

31. ГОСТ 17.2.3.02-2014. Правила установления допустимых выбросов загрязняющих веществ промышленными предприятиями.

32. ГОСТ Р 22.0.04-95. Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Биолого-социальные чрезвычайные ситуации. Термины и определения.

33. ГОСТ 12.4.009-83. ССБТ. Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание.

## **Заключение**

В работе был предложен метод изготовления высоконаполненного композиционного материала на основе PCL и ГАП путем смешения в шаровой мельнице. Были успешно изготовлены композиционные филаменты и напечатаны трёхмерные пористые скаффолды. Исследования методом СЭМ показали гомогенное распределение ГАП в PCL матрице, однородность и целостность структуры скаффолдов. Исследования химического и фазового состава полученных композитов показали химическую стабильность материалов на всех технологических этапах. Термический анализ показал высокую эффективность наполнения полимерной матрицы ГАП и высокую термическую стабильность материалов в диапазоне температур технологических операций. В дальнейшей работе будет проведено исследование на наличие остаточного растворителя в материалах, а также оценка изменения молекулярно-массового распределения PCL матрицы на всех технологических этапах.

## **Список публикаций**

Результаты работы приняты для представления на XXI международной научно-практической конференции «Химия и химическая технология в XXI веке».

## Список литературы

1. Cooper C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 //The Lancet. – 2018. – Т. 392. – №. 10159. – С. 1789-1858.
2. Заболевания опорно-двигательного аппарата [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения: [сайт]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>, свободный. — Загл. с экрана (дата обращения: 29.04.2020).
3. Babensee J. E. et al. Host response to tissue engineered devices //Advanced drug delivery reviews. – 1998. – Т. 33. – №. 1-2. – С. 111-139.
4. Eglin D., Alini M. Degradable polymeric materials for osteosynthesis: tutorial // European Cells and Materials. -2008. Vol. 16. -P 80 91.
5. Ikada Y, Tsuji H. Biodegradable polyesters for medical and ecological applications. Macromol. Rapid Commun. 2000; 21(3): 117-132.
6. Do A. V. et al. 3D printing of scaffolds for tissue regeneration applications //Advanced healthcare materials. – 2015. – Т. 4. – №. 12. – С. 1742-1762.
7. Xin Y. et al. Influence of aggressive ions on the degradation behavior of biomedical magnesium alloy in physiological environment //Acta Biomaterialia. – 2008. – Т. 4. – №. 6.
8. Rho J. Y., Kuhn-Spearing L., Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone //Medical engineering & physics. – 1998. – Т. 20. – №. 2. – С. 92-102.
9. Florencio-Silva R. et al. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells //BioMed research international. – 2015. – Т. 2015.
10. Weiner S., Traub W. Bone structure: from angstroms to microns //The FASEB journal. – 1992. – Т. 6. – №. 3. – С. 879-885.
11. Renders G. A. P. et al. Porosity of human mandibular condylar bone //Journal of anatomy. – 2007. – Т. 210. – №. 3. – С. 239-248.

12. Yaszemski M. J. et al. Evolution of bone transplantation: molecular, cellular and tissue strategies to engineer human bone //Biomaterials. – 1996. – T. 17. – №. 2. – C. 175-185.
13. Gay S., Arostegui S., Lemaitre J. Preparation and characterization of dense nanohydroxyapatite/PLLA composites //Materials Science and Engineering: C. – 2009. – T. 29. – №. 1. – C. 172-177.
14. Wang H. et al. Biocompatibility and osteogenesis of biomimetic nano-hydroxyapatite/polyamide composite scaffolds for bone tissue engineering //Biomaterials. – 2007. – T. 28. – №. 22. – C. 3338-3348.
15. Lanza R. et al. (ed.). Principles of tissue engineering. – Academic press, 2020.
16. Ma P. X. Scaffolds for tissue fabrication //Materials today. – 2004. – T. 7. – №. 5. – C. 30-40.
17. Liu X., Ma P. X. Polymeric scaffolds for bone tissue engineering //Annals of biomedical engineering. – 2004. – T. 32. – №. 3. – C. 477-486.
18. Rezwan K. et al. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering //Biomaterials. – 2006. – T. 27. – №. 18. – C. 3413-3431.
19. Hutmacher D. W., Sittering M., Risbud M. V. Scaffold-based tissue engineering: rationale for computer-aided design and solid free-form fabrication systems //TRENDS in Biotechnology. – 2004. – T. 22. – №. 7. – C. 354-362.
20. Kuboki Y. et al. BMP-induced osteogenesis on the surface of hydroxyapatite with geometrically feasible and nonfeasible structures: topology of osteogenesis //Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and the Australian Society for Biomaterials. – 1998. – T. 39. – №. 2. – C. 190-199.
21. Blokhuis T. J. et al. Properties of calcium phosphate ceramics in relation to their in vivo behavior //Journal of trauma and acute care surgery. – 2000. – T. 48. – №. 1. – C. 179.



22. Holmes R. E., Bucholz R. W., Mooney V. Porous hydroxyapatite as a bone-graft substitute in metaphyseal defects. A histometric study //The Journal of bone and joint surgery. American volume. – 1986. – T. 68. – №. 6. – C. 904-911.
23. Yeong W. Y. et al. Rapid prototyping in tissue engineering: challenges and potential //TRENDS in Biotechnology. – 2004. – T. 22. – №. 12. – C. 643-652.
24. Melchels F. P. W. et al. Effects of the architecture of tissue engineering scaffolds on cell seeding and culturing //Acta biomaterialia. – 2010. – T. 6. – №. 11. – C. 4208-4217.
25. Mangano C. et al. The osteoblastic differentiation of dental pulp stem cells and bone formation on different titanium surface textures //Biomaterials. – 2010. – T. 31. – №. 13. – C. 3543-3551.
26. Guarino V. et al. The Influence of Hydroxyapatite Particles on In Vitro Degradation Behavior of Poly  $\epsilon$ -Caprolactone–Based Composite Scaffolds //Tissue Engineering Part A. – 2009. – T. 15. – №. 11. – C. 3655-3668.
27. Guarino V., Causa F., Ambrosio L. Bioactive scaffolds for bone and ligament tissue //Expert review of medical devices. – 2007. – T. 4. – №. 3. – C. 405-418.
28. LeGeros R. Z. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates //Clinical Orthopaedics and Related Research®. – 2002. – T. 395. – C. 81-98.
29. Baksh D., Davies J. E., Kim S. Three-dimensional matrices of calcium polyphosphates support bone growth in vitro and in vivo //Journal of materials science: Materials in medicine. – 1998. – T. 9. – №. 12. – C. 743-748.
30. Dong J. et al. Promotion of bone formation using highly pure porous  $\beta$ -TCP combined with bone marrow-derived osteoprogenitor cells //Biomaterials. – 2002. – T. 23. – №. 23. – C. 4493-4502.
31. Ambrosio L. et al. Injectable calcium-phosphate-based composites for skeletal bone treatments //Biomedical materials. – 2012. – T. 7. – №. 2. – C. 024113.

32. Dziadek M., Stodolak-Zych E., Cholewa-Kowalska K. Biodegradable ceramic-polymer composites for biomedical applications: A review //Materials Science and Engineering: C. – 2017. – T. 71. – C. 1175-1191.

33. Rakovsky A. et al. Strong bioresorbable Ca phosphate-PLA nanocomposites with uniform phase distribution by attrition milling and high pressure consolidation //Journal of the mechanical behavior of biomedical materials. – 2013. – T. 18. – C. 37-46.

34. Huang S., Fu X. Naturally derived materials-based cell and drug delivery systems in skin regeneration //Journal of Controlled Release. – 2010. – T. 142. – №. 2. – C. 149-159.

35. Kim G. H. et al. A cryogenic direct-plotting system for fabrication of 3D collagen scaffolds for tissue engineering //Journal of Materials Chemistry. – 2009. – T. 19. – №. 46. – C. 8817-8823.

36. Lam C. X. F. et al. Scaffold development using 3D printing with a starch-based polymer //Materials Science and Engineering: C. – 2002. – T. 20. – №. 1-2. – C. 49-56.

37. Salmoria G. V. et al. Structure and mechanical properties of cellulose based scaffolds fabricated by selective laser sintering //Polymer Testing. – 2009. – T. 28. – №. 6. – C. 648-652.

38. Liu I. H., Chang S. H., Lin H. Y. Chitosan-based hydrogel tissue scaffolds made by 3D plotting promotes osteoblast proliferation and mineralization //Biomedical Materials. – 2015. – T. 10. – №. 3. – C. 035004.

39. Bezwada R. S. et al. Monocryl® suture, a new ultra-pliable absorbable monofilament suture //Biomaterials. – 1995. – T. 16. – №. 15. – C. 1141-1148.

40. Engelberg I., Kohn J. Physico-mechanical properties of degradable polymers used in medical applications: a comparative study //Biomaterials. – 1991. – T. 12. – №. 3. – C. 292-304.

41. Hutmacher D. W. et al. Mechanical properties and cell cultural response of polycaprolactone scaffolds designed and fabricated via fused deposition modeling //Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for

Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials. – 2001. – T. 55. – №. 2. – C. 203-216.

42. Jiao Z. et al. 3D printing of HA/PCL composite tissue engineering scaffolds //Advanced Industrial and Engineering Polymer Research. – 2019. – T. 2. – №. 4. – C. 196-202.

43. Barrère F., van Blitterswijk C. A., de Groot K. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics //International journal of nanomedicine. – 2006. – T. 1. – №. 3. – C. 317.

44. Müller P. et al. Calcium phosphate surfaces promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells //Journal of cellular and molecular medicine. – 2008. – T. 12. – №. 1. – C. 281-291.

45. Salasnyk R. M. et al. Focal adhesion kinase signaling pathways regulate the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells //Experimental cell research. – 2007. – T. 313. – №. 1. – C. 22-37.

46. Huang J. et al. In vitro evaluation of nanosized carbonate-substituted hydroxyapatite and its polyhydroxyethylmethacrylate nanocomposite //Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials. – 2008. – T. 87. – №. 3. – C. 598-607.

47. Griffith L. G., Naughton G. Tissue engineering--current challenges and expanding opportunities //science. – 2002. – T. 295. – №. 5557. – C. 1009-1014.

48. Kim H. W., Knowles J. C., Kim H. E. Hydroxyapatite and gelatin composite foams processed via novel freeze-drying and crosslinking for use as temporary hard tissue scaffolds //Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials. – 2005. – T. 72. – №. 2. – C. 136-145.

49. Guarino V., Causa F., Ambrosio L. Porosity and mechanical properties relationship in PCL porous scaffolds //Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics. – 2007. – Т. 5. – №. 3. – С. 149-157.

50. Guarino V. et al. The role of hydroxyapatite as solid signal on performance of PCL porous scaffolds for bone tissue regeneration //Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials. – 2008. – Т. 86. – №. 2. – С. 548-557.

51. Li L. et al. Electrospun fibrous scaffold of hydroxyapatite/poly ( $\epsilon$ -caprolactone) for bone regeneration //Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2012. – Т. 23. – №. 2. – С. 547-554.

52. Liu D. et al. 3D printed PCL/SrHA scaffold for enhanced bone regeneration //Chemical Engineering Journal. – 2019. – Т. 362. – С. 269-279.

53. Pierantozzi D. et al. 3D printed Sr-containing composite scaffolds: Effect of structural design and material formulation towards new strategies for bone tissue engineering //Composites Science and Technology. – 2020. – Т. 191. – С. 108069.

54. Yao Q. et al. Chondrogenic regeneration using bone marrow clots and a porous polycaprolactone-hydroxyapatite scaffold by three-dimensional printing //Tissue Engineering Part A. – 2015. – Т. 21. – №. 7-8. – С. 1388-1397.

55. Rezaei A., Mohammadi M. R. In vitro study of hydroxyapatite/polycaprolactone (HA/PCL) nanocomposite synthesized by an in situ sol-gel process //Materials Science and Engineering: C. – 2013. – Т. 33. – №. 1. – С. 390-396.

56. Medeiros G. S. et al. Polymer Nanocomposites Based on Poly ( $\epsilon$ -caprolactone), Hydroxyapatite and Graphene Oxide //Journal of Polymers and the Environment. – 2020. – Т. 28. – №. 1. – С. 331-342.

57. Специальная оценка условий труда (СОУТ) в системе трудовых отношений - А.В.Липин, Г.И. Помогаев, А.С. Тарасенкова - Google Books.

58. ПНД Ф 12.13.1-03 Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения), ПНД Ф от 04 сентября 2003 года №12.13.1-03.

59. Bystrov V.S. et al. Oxygen vacancies, the optical band gap ( $E_g$ ) and photocatalysis of hydroxyapatite: Comparing modelling with measured data // Appl. Catal. B Environ. Elsevier, 2016. Vol. 196. P. 100–107.

## Приложение I

### **Literature review on "Composite material based on polycaprolactone and hydroxyapatite for 3D printing of personalized osteostimulating scaffolds"**

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОБМ81	Акимченко Игорь Олегович		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИЯТШ, НОЦ Вейнберга	Твердохлебов Сергей Иванович	Кандидат физико- математических наук		

Консультант-лингвист отделения иностранных языков

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент Отделения иностраных языков	Аксёнова Наталия Валерьевна	к.филол. н.		

## 1 Literature review

### 1.1 bone structure

Bone tissue (figure 1.1) is the mineralized substance of the body, consisting of a complex hierarchical multilevel structure: macrostructure (spongy and cortical bone), microstructure (osteons and single trabeculae), submicrostructure (lamellae), nanostructure (fibrillar collagen) and subnanostructure (minerals and collagen molecules) [8].

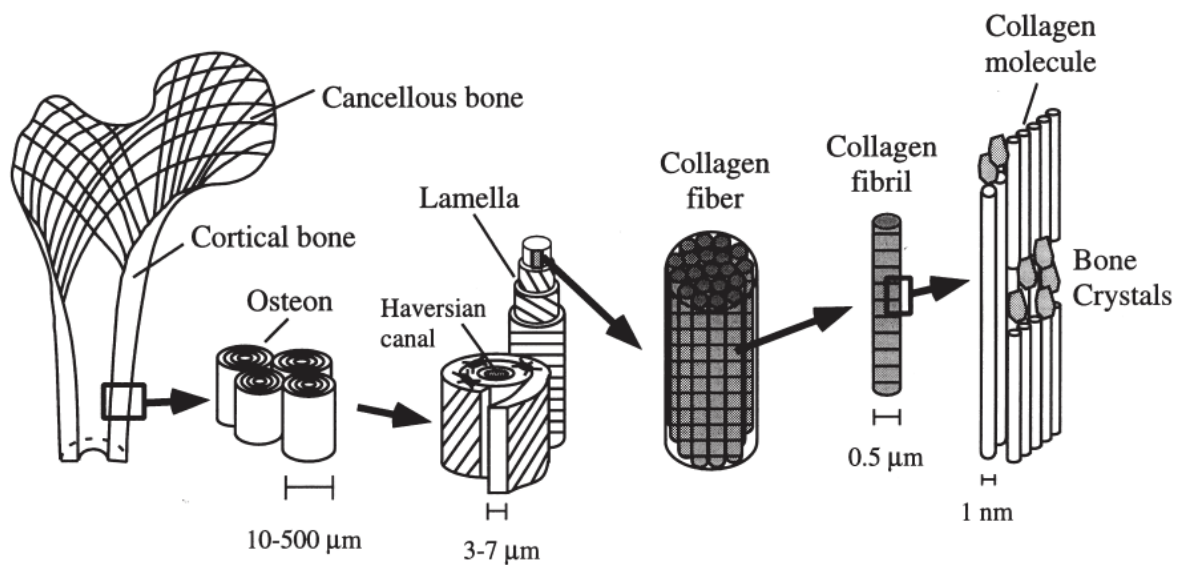


Figure 1.1 - Hierarchical structural organization of bone [8].

The organic component of the bone consists of collagen proteins (mainly type I collagen, ~ 90%) and non-collagen proteins such as osteocalcin, osteopontin and bone sialoproteins. The inorganic component consists mainly of calcium and phosphate ions, which form nanosized hydroxyapatite crystals [9, 10]. At the same time, the bone is a highly dynamic tissue in which the old bone is constantly replaced by a new one through natural resorption and regeneration by bone tissue cells: osteoclasts and osteoblasts.

The interactions between collagen, hydroxyapatite and various organic and inorganic components of the bone lead to its structural organization and typical mechanical properties (high compressive and tensile strength, high fracture toughness) [10]. Cortical porosity (on average 10–30%) is due to its intracortical

canals and gaps, and trabecular porosity (30–90%) is due to inter-trabecular spaces of the bone marrow. Moreover, the porosity of the bone is inversely proportional to its strength and stiffness. For example, the cortical porosity of the mandibular condyle is 3.53–3.98%, and the trabecular porosity is 79.3%, thereby providing structured mechanical properties of the bone [11]. The mechanical properties of the human bone are in the range of 131–224 MPa for compressive strength, 35–283 MPa for bending strength, and have a Young's modulus of 17–20 GPa [12]. As you can see, the combination of solid nanoparticles and an elastic polymer matrix provides excellent flexibility and strength of natural bone, and therefore, attempts are made to imitate nature by producing materials based on synthetic polymers and calcium phosphates to replace bone defects [13]. Predicted degradation scaffolds made from bioresorbable polymers and mineral bioactive fillers are a promising alternative to auto- and allotransplantation, as well as implantation of biostable materials.

## **1.2 Osteostimulating scaffolds**

The bone scaffold acts as a three-dimensional osteoconductive support for the formation of new tissue. It should have special morphological and functional properties that promote cell adhesion, differentiation and proliferation, as well as its own mechanical integrity of the scaffold to maintain a pre-designed structure that mimics living tissues [14]. The development of osteostimulating scaffolds can contribute to the natural repair of damaged tissues, helping to treat bone defects caused by bone loss due to illness or injury, and in cases where traditional methods of treatment do not solve the problem effectively.

However, the design of highly porous scaffolds is often critical. Scaffold should provide a microstructured environment for cells, supporting their attachment, proliferation and differentiation in the osteogenic direction, preceding the genesis of new tissues, namely, to act as a synthetic temporary external matrix [15, 16]. The human body is a complex and sensitive biological system, and the requirements for new materials for tissue engineering and regenerative medicine, respectively, are



numerous, diverse and extremely complex [17]. The design of scaffolds must combine several structural and functional solutions, which are achieved by selecting such materials in order to adapt the characteristics of the implant to the requirements of a specific task.

Factors affecting the design of the scaffold are complex and include matrix architecture, pore size, morphology, surface properties, and degradation time [18]. Exact control of scaffold architectural parameters (for example, pore geometry, size, interconnectedness, orientation, and branching) is necessary for vascularization and maximization of nutrient diffusion [19], control of cell growth and functioning [20], differentiation control [21], and simulation of mechanical properties regenerated tissue [22]. Thus, a number of requirements for scaffolds for bone replacement can be advanced:

- physicochemical properties, macro- and microstructure of the scaffold surface should stimulate cell adhesion, proliferation and differentiation in the osteogenic direction [23];
- open pore geometry and internal structure should stimulate cell growth, vascular sprouting, and production of bone-specific matrix cells [24];
- surface morphology and its physicochemical properties should stimulate intracellular signal transmission [25] and cell recruitment;
- a scaffold should be made of material with a predictable resorption rate in a living organism [26], and its degradation products should be non-toxic.

In this context, it is extremely important to choose the right material that meets the criteria listed above. In recent years, several materials have been identified and tested as potential constituents of osteostimulating scaffolds. However, since predictable bioresorbability is one of the most important requirements, the choice of materials is limited to several ceramics and polymers [27]. Several natural and synthetic ceramics were used for bone tissue engineering, and the results were studied in several works [28–31]. Ceramics are considered ideal materials because of their osteoinductive properties and have been shown to provide good support for

bone regeneration. One of the main disadvantages of ceramic material is its fragility, which leads to poor mechanical stability and early loss of scaffold integrity. In addition, the high rate of resorption of ceramic materials can lead to an increase in the concentration of calcium and phosphorus, which in excess are harmful to bone growth and can cause calcification of soft tissues.

Currently, biodegradable polymer implants predominate on the market, but their use is limited by low mechanical characteristics and low, or completely absent, biological activity. An example of a biodegradable orthopedic implant is an arthroscopic screw, which is used during reconstruction of the cruciate ligament. Biodegradable arthroscopic screws are made from polylactide and polylactide glycolide.

In recent years, a number of works have been devoted to the addition of bioactive ceramic particles to a polymer matrix. The goal of such work is to impart bioactive properties to the polymer, neutralize polymer decomposition products and improve mechanics. Also, the development of such composites involves obtaining mechanical properties that are as close as possible to the properties of natural bone [32]. Thus, the use of nanoscale materials opens up new prospects in the development of biodegradable implants with high mechanical properties [33].

To summarize, an ideal bone scaffold should be:

1. non-toxic;
2. able to maintain mechanical integrity to ensure tissue growth, differentiation and integration;
3. capable of controlled degradation.

### **1.3 Materials for the manufacture of bioresorbable scaffolds**

Three groups of materials can be distinguished that meet the specified requirements for the manufacture of scaffolds: natural polymers, synthetic polymers and ceramics (calcium phosphates).

### **1.3.1 Natural biopolymers**

Natural biopolymers are polymers that can be originally found in nature. Collagen is one of the popular biopolymers in additive manufacturing, and is often an important component of artificial extracellular matrix.

There is considerable interest in the use of collagen in tissue engineering. Collagen is widely used as a material for tissue scaffolds and drug delivery vehicles because of its excellent biocompatibility [34]. Due to the properties of collagen, extrusion is the main additive manufacturing technology used to make three-dimensional collagen products. In one of the works, a team of scientists led by Kim reported on a cryogenic printing system for creating highly porous collagen structures with different porosities for restoring skin tissues [35]. The maximum tensile strength achieved using this method was 2.8 MPa with a porosity of 95.3%.

Gelatin is another popular biopolymer that is extracted from animal by-products such as bones, skin, and connective tissue. Gelatin is an inexpensive material and has excellent biodegradability and biocompatibility.

Other natural biopolymers, such as starch, cellulose, and chitosan, have also been used for various additive manufacturing technologies [36–38]. However, they are mainly used as biocomposites to achieve better mechanical and biological properties.

### **1.3.2 Synthetic polymers**

Despite the fact that natural biopolymers have many advantages, such as excellent biocompatibility and degradability, there are limitations such as high cost, mediocre physical, chemical, mechanical properties and their immunogenicity. Synthetic biopolymer can help with these issues.

Groups of synthetic biopolymers based on polyesters - polyglycolic acid (PGA), polylactic acid (PLA) and their copolymer polylactide glycolide (PLGA), have attracted great attention for biomedical applications. PLA is made from a variety of renewable resources such as corn starch, tapioca roots and sugarcane. In addition, there are several PLA isomers, such as poly-L-lactide (PLLA), poly-D-lactide (PDLA). These biopolymers have different biodegradation rates and different mechanical properties depending on their different crystallinity coefficient. For example, biodegradation of PLA is faster than PDLA due to the lower crystallinity coefficient of PLA.

Biodegradable polyesters also include polycaprolactone (PCL). This is an aliphatic semi-crystalline polymer with a melting point in the range from 59 to 64 ° C (i.e., above body temperature) and a glass transition temperature of -60 ° C. Therefore, at physiological temperature, semi-crystalline PCL reaches an elastic state, which leads to its high impact strength and excellent mechanical properties (high strength, elasticity, elongation under tension) [39]. It is non-toxic and compatible with living tissues, therefore, it is widely used as self-absorbable sutures, as scaffolds in regenerative therapy and as a drug delivery system. PCL shows a longer decomposition time (2-3 years) and is destroyed by microorganisms or by hydrolysis of its aliphatic ester bond under physiological conditions, which leads to the production of carbon dioxide and water. Due to the presence of five hydrophobic -CH<sub>2</sub> fragments in its repeating units, PCL decomposes more slowly than other polyesters. Nanofiber matrices made of polyesters to reduce the rate of surface erosion in a biological medium are as follows: PGA> PLGA> PLLA> PCL [40]. In addition, due to its excellent melt processability and high heat resistance, PCL can be used as a material for the extrusion method of additive manufacturing. Thus, the technology of 3D printing Fused deposition modeling (FDM) was used to obtain porous products from PCL in a number of works [41, 42].

Among other synthetic polymers, PCLs have recently paid much attention to the development of new materials for medicine, including bone tissue engineering [42].

### **1.3.3 Calcium Phosphates**

Calcium phosphate ceramics is a class of bioactive materials that are widely used for bone repair. They have surface properties that stimulate adhesion and new bone formation (i.e., osteoinduction). However, not all calcium phosphates have the same biological effect, only certain types of them are osteoinductive. For example, chemical properties and surface charge can affect integration and biocompatibility, in particular, protein adsorption [43], which can subsequently stimulate the differentiation of osteoblasts in the osteogenic direction through cell – extracellular matrix interactions [44,45].

Among calcium phosphates, orthopedics traditionally use ceramics based on tricalcium phosphate  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  and hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , which are the closest in chemical composition to the mineral component of bone tissue.

Tricalcium phosphate has a Ca / P ratio of 1,5, therefore, compared with HAP, tricalcium phosphate is less stable and better soluble in aqueous media, while the solubility of HAP, which has an early Ca / P ratio of 1,67, is very low in pure form . This prevents the use of HAP as an implantable material and necessitates additional actions that increase solubility. For example, it was shown that anionic substitution of carbonate with phosphate increases the solubility and bioactivity of HAP [46]. The development of new composite materials based on calcium phosphates, the solubility of which in body fluids, in comparison with pure HAP, is higher.

Due to the variety of physicochemical properties of calcium phosphates, a search is underway for new bioresorbable materials that contribute to the treatment of bone defects.

### **1.4 Bioactive composite material based on PCL and calcium phosphates**

The main driving force behind the development of composite scaffolds from polymers and bioceramics is the need to impart biologically active properties to the polymer matrix. The improvement of such properties is achieved by the inclusion of calcium phosphates (HAP, tricalcium phosphate) in the polymer matrix in the form of dispersed particles. In addition, their inclusion in biodegradable polymers is an interesting strategy for modulating the kinetics of scaffold degradation. This allows the polymer to achieve resorption of the scaffold components in vivo at the same rate as the formation of new tissue, while retaining its structural function to withstand external load if necessary [47]. The degree of biological activity can be controlled by the volume fraction of the filler, the size, shape and location of inclusions.

In clinical practice, when using biodegradable composite materials, a number of problems were identified: the difficulty in controlling the rate of degradation of the biodegradable polymer matrix, uneven cell proliferation, low mechanical properties, poor adhesion between the filler and the polymer matrix.

For example, Kim and colleagues proposed the creation of a scaffold based on a gelatin / HAP composite as an alternative approach to hard tissue regeneration, taking into account the combination of the biological activity and osteoconductivity of HAP with the physicochemical characteristics of gelatin [48]. This material, as shown, effectively responds to the applied load, absorbing energy and dissipating stress without destruction, and also promotes more proliferation of cells compared to proliferation on pure gelatin, which indicates increased functional activity of osteoblast cells. Guarino et al proposed to strengthen the mechanical properties of microporous PCL matrices by HAP particles, which will also improve the osteoconductivity of the polymer matrix [49]. In particular, the addition of HAP particles with an optimal polymer / ceramic ratio led to a significant improvement in tensile mechanical properties. However, the absence of large pores for cell adhesion limits their use for bone regeneration. Indeed, achieving optimal porosity is critical to the success of these materials as scaffolds for orthopedic applications.

Accordingly, the authors proposed the use of composite PCL / HAP scaffolds in the form of macroporous structures made by the phase inversion / salt leaching method, which contain larger pores inside the matrix [26.50]. In this case, the mechanical properties partially deteriorate due to higher porosity (about 90%), reducing the strengthening effect of HAP particles, however, the bimodal pore size distribution is large pores ranging in size from 100 to 300 microns, coexisting with smaller pores several microns in size - is critical to ensuring the proper maintenance of cells during proliferation. In fact, larger pores can effectively adopt an orientation favorable for cell adhesion and proliferation, while smaller pores can stimulate the supply of nutrients and waste management by improving the vascularization of the scaffold.

### **1.5 Composite osteostimulating scaffolds made by 3D printing**

Along with traditional technologies for the manufacture of scaffolds, additive technologies are now widely used in this area. They allow you to control the scaffold architecture, system and pore size. The most popular among these methods is the fused deposition modeling or FDM). Next, we will briefly review the principle of operation of the FDM 3D printing technology.

#### **1.5.1 Fused Deposition Modeling (FDM)**

The principle of the method is the sequential deposition of layers using molten material.

At the first stage, the 3D model is processed in the STL format and using a special program (slicer), this model is cut into layers and converted into GCode program code. Further, on the received code, the process of creating the product takes place.

In this method of 3D printing, the product is made by extrusion of a thermoplastic filament. The filament is fed into an extruder - a device with a feed mechanism, a heating element and a nozzle, where it is melted. The molten material

is squeezed out of the nozzle and applied to the construction platform, sequentially forming product layers.

The basic elements and appearance of a 3D printer are shown in Figure 1.2.

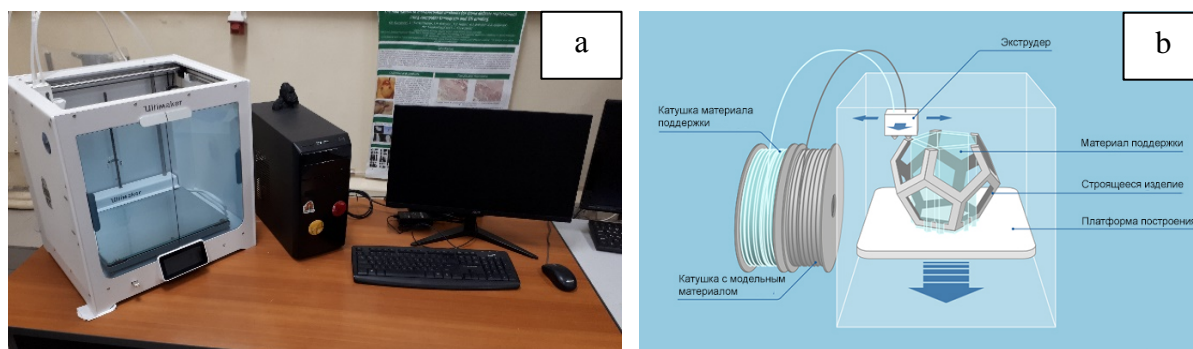


Figure 1.2 - 3D printer Ultimaker S5 (a), a schematic representation of the FDM method (b).

The main advantages of FDM printing technology are affordability, simplicity, relatively low cost, a wide range of materials and product manufacturing technologies.

### 1.5.2 PCL / HAP scaffolds made by FDM 3D printing

Liu et al. used the FDM method to fabricate three-dimensional porous scaffolds based on the PCL / HAP composite [51]. The use of HAP as a filler increases the speed and crystallization ability of PCL, increases the degree of crystallinity, the crystallization and melting temperatures of the polymer matrix. Also in the work, an assessment was made of the influence of the particle size of HAP on the mechanical properties of the composite. In the case of HAP microparticles in the composite, when the components were mixed, the filler particles agglomerated, and the tensile and bending strengths were lower than those of the composite with HAP nanoparticles.

Liu et al. fabricated a composite framework based on PCL and strontium-substituted HAP using the FDM method [52]. In this work, it was shown that the inclusion of SrGAP particles in the PCL matrix significantly improved cell proliferation. In addition, in vivo experiments with defects in rat skulls additionally



showed that the SrHAP composite promoted accelerated bone regeneration. These results indicate that PCL / SrHAP scaffolds can be made using 3D printing technology and are very effective as implantable materials for bone tissue engineering.

Despite the positive prospect of using the PCL / HAP composite as bone implants, there are several unsolved problems at this stage of the study. For example, in one of the points of their work, Pierantozzi et al. evaluated the influence of the filling form on the porosity and mechanical properties of PCL-based scaffolds with different HAP contents [53]. Regardless of the filling form, in PCL samples containing 10 wt.% HAP and 20 wt.% HAP, defects were observed in the form of sagging, fusion and structural disturbances (Figure 1.3). This effect can be caused by the uneven distribution of HAP in the PCL matrix.

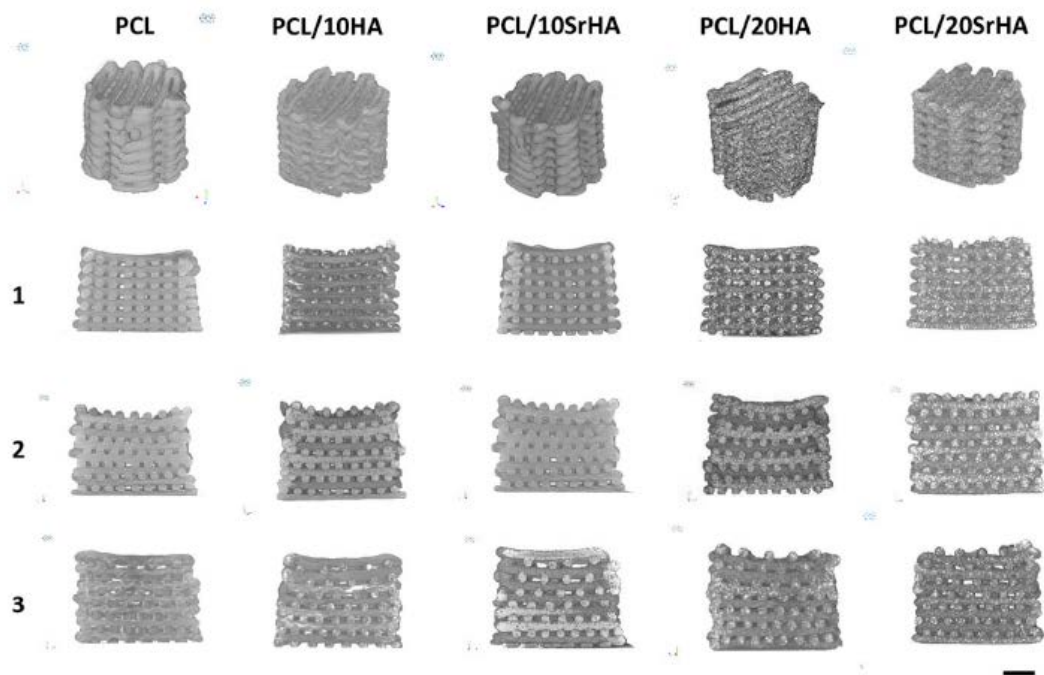


Figure 1.3 - Images of three-dimensional scaffolds with different HAP contents and filling patterns: 1 - without a shift, without graduation, 2 - with a shift, without graduation, 3 - with a shift, with graduation [53].

A scaffold based on the PCL / HAP composite [54] was fabricated by Yao et al. Figure 1.4 shows a snapshot of the porous structure of the scaffold. As can be seen from the image, microporosity, roughness and exit to the surface of HAP agglomerates are observed on the surface of the fibers.

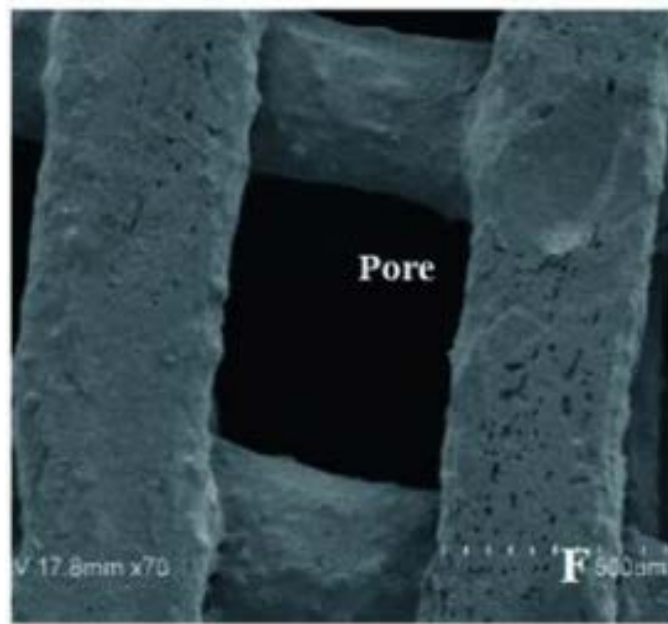


Figure 1.4 - SEM image of the porous structure of the scaffold [54].

In the above works, the composite was fabricated by mixing HAP with PCL melt. Presumably, the high viscosity of the PCL melt does not allow the preparation of homogeneous composites with dispersed fillers based on it by melt mixing. Moreover, the lack of homogeneity of the filler distribution in the PCL matrix leads to a decrease in accuracy and print quality, loss of mechanical properties, and unpredictable degradation.